

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E. A. P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con
niveles séricos de ácido úrico en una población limeña**

TESIS

para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Javier Edilberto Allauca Espino

ASESORA

Elizabeth Carranza Alva

Lima-Perú

2009

DEDICATORIA

A Juan, por todos los momentos de amistad compartidos.

*A Pedro, Francisco, Daniel y Pablo, Perico, Gris y Andrea por todos los momentos de
felicidad vividos.*

A mis padres Norma y Edilberto, por todo el cariño, esfuerzo y apoyo recibidos.

A Olga por mostrarme el camino hacia Dios

A Dios por enseñarme el significado de su infinito y verdadero amor.

A Mama Lucía.

AGRADECIMIENTOS

Al Sr. Aurelio Cuya, por su inmenso y desinteresado apoyo en la organización y desarrollo de trabajo experimental.

A las Dras. Q. F. Elizabeth Gonzáles, Haydée Zúñiga y Gloria Gordillo, por la gran amistad que hemos compartido y por los valiosos consejos, el apoyo y la dedicación brindada durante toda mi vida universitaria.

Un especial agradecimiento a la Presidenta del Jurado Calificador Dra. Q. F. Nancy Lozano y a los Sres. Miembros del Jurado Calificador, Dra. Q. F. Elena Benavides, Dra. Q. F. Elizabeth Gonzáles y Dra. Q. F. Fabiola Guadalupe, por sus importantes sugerencias y consejos para la presentación del presente trabajo.

A la Dra. Q.F. Elizabeth Carranza, por su dedicada labor profesional en la docencia e investigación, así como por su permanente asesoría, paciencia y dedicación para la realización del presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
1. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	4
1.1. Clasificación de las enfermedades cardiovasculares	6
2. ATHEROSCLEROSIS	8
2.1. Atherosclerosis y arteriosclerosis	8
2.2. Fisiopatología de la atherosclerosis	9
3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	13
4. SÍNDROME METABÓLICO	17
4.1. Obesidad abdominal	19
4.2. Hipertensión arterial	20
4.3. Lípidos	24
4.3.a Transporte exógeno de lípidos	24
4.3.b Transporte endógeno de lípidos	25
4.3.c Transporte inverso de colesterol	26

4.3.d	Sobrecarga de lípidos y resistencia a la insulina	27
4.3.e	Resistencia a la insulina y dislipidemia	29
4.4.	Glucosa aumentada en ayunas / Resistencia a la insulina	34
5.	ÁCIDO ÚRICO	36
5.1.	Ácido úrico y resistencia a la insulina	37
5.2.	Ácido úrico e hipertensión arterial	38
5.3.	Ácido úrico y obesidad	40
III.	PARTE EXPERIMENTAL	41
1.	DISEÑO EXPERIMENTAL	41
2.	MATERIAL Y MÉTODOS	42
2.1.	Sujetos de experimentación	42
2.2.	Toma de muestra	43
2.3.	Criterios para el diagnóstico del Síndrome Metabólico	44
2.3.a	Determinaciones de parámetros somatométricos	44
2.3.b	Determinación de Triglicéridos	46
2.3.c	Determinación de Glucosa	47
2.3.d	Determinación de Colesterol Total	49
2.3.e	Determinación de Colesterol HDL	50
2.4.	Determinación de ácido úrico	52
3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
IV.	RESULTADOS	55
V.	DISCUSIONES	71
VI.	CONCLUSIONES	78
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

RESUMEN

En una población limeña, se midió la prevalencia de los siguientes factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: obesidad (IMC e ICC), triglicéridos elevados, colesterol HDL disminuido, glucosa aumentada en ayunas y presión arterial elevada; para de ésta manera evaluar la prevalencia de síndrome metabólico. Asimismo, se midió los niveles séricos de ácido úrico y finalmente se evaluó su grado de asociación con la presencia o ausencia de síndrome metabólico en poblaciones diferenciadas de acuerdo al sexo.

Se demostró que existe una correlación moderada positiva entre los valores de IMC e ICC para definir obesidad, con un nivel de correlación de 0.406 en la población total. La prevalencia de cada factor de riesgo (Obesidad: 72.34 % en varones y 64.71 % en mujeres; triglicéridos elevados: 40.43 % en varones y 41.18 % en mujeres; colesterol HDL disminuido: 42.55 % en varones y 64.71 % en mujeres; glucosa aumentada en ayunas: 27.66 % en varones y 37.25 % en mujeres; presión arterial elevada: 8.51 % en varones y 19.61 % en mujeres), determinó una prevalencia de síndrome metabólico de 40.82 % en la población total, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones masculina (36.17 %) y femenina (45.10 %). Entre los niveles de ácido úrico sérico de las poblaciones masculina (5.31 mg %) y femenina (3.73 mg %) sí se encontraron diferencias significativas, por lo que la evaluación de su asociación con la prevalencia de síndrome metabólico se realizó en poblaciones diferenciadas por sexo. En dicha evaluación solo se encontró relación estadísticamente significativa en la población femenina, mas no en la población masculina ni en la población total.

Palabras clave: Ácido Úrico, Síndrome Metabólico, Dislipidemia, Colesterol.

SUMMARY

In a population of Lima, the prevalence of the next risk factors of cardiovascular disease has determined: Obesity (BMI and Waist/Hip Ratio), elevated triglycerides, divided HDL Cholesterol, elevated fasting glucose and elevated Arterial Pressure; for determine the prevalence of Metabolic Syndrome. Also, the serum uric acid levels were determined in the same population and then, the association between serum uric acid levels and presence or absence of metabolic syndrome in population differenced by sex, were evaluated.

It has showed no relation between the values of IMC and ICC to define obesity, due to the low level of correlation between both variables (0.406). The prevalence of each risk factor (obesity: 72.34 % in man and 64.71 % in woman; elevated triglycerides: 40.43 % in man and 41.18 % in women; low levels of HDL Cholesterol: 42.55 % in man and 64.71 % in women; elevated fasting glucose: 27.66 % in man and 37.25 % in women; elevated blood pressure: 8.51 % in man and 19.61 % in women), determine a prevalence of Metabolic Syndrome of 40.82 % in the total population, being no statistically significant difference between the male population (36.17 %) and the female population (45.10 %). There were found significant differences in the serum uric acid levels between the male population (5.31 mg %) and the female population (3.73 mg %), thus the evaluation of its association with the prevalence of Metabolic Syndrome have been realized in sex differenced populations. In the evaluation of association, we found statistical difference in the female population but not in the male population.

Keywords: Uric Acid, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, Cholesterol.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un grave problema de salud pública debido a su alta prevalencia y porque son una de las principales causas de mortalidad en la mayor parte del mundo. Tal es el caso del infarto agudo de miocardio (IAM), el cual es uno de los diagnósticos mas frecuentes de los países industrializados en la actualidad. En los Estados Unidos de Norteamérica ocurren aproximadamente 1.5 millones de eventos de IAM anuales, de los cuales la mortalidad es aproximadamente el 30 % (1). En el caso de los países del tercer mundo, como en América Latina, se estima que aproximadamente el 25 % del total de defunciones anuales son secundarias a eventos de IAM (2). Si bien la incidencia es mucho mas marcada en los países desarrollados, es evidente que los cambios económicos y demográficos de los países en vías de desarrollo están promoviendo un aumento significativo de las ECV y de muchos de sus factores de riesgo asociados.

Aunque los principales factores de riesgo de las ECV fueron descritas desde principios del siglo XX, fue el incremento de la prevalencia de estas enfermedades las que produjeron una real preocupación de los investigadores en salud, para poder identificar los principales factores de riesgo asociados y así poder focalizar las estrategias de prevención que permitan retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores. Es por esto que se tomó gran interés a las investigaciones realizadas por Reaven en 1988 (3), en donde se advirtió sobre la existencia de un conjunto de alteraciones metabólicas que se relacionan unas a otras, para explicar la etiopatogenia de diversas condiciones que favorecen el desarrollo de aterosclerosis e incrementan la morbilidad por enfermedades cardiovasculares, conjunto de alteraciones al que le denominó “Síndrome X”. En la actualidad el Síndrome X es aceptado por la mayoría de los investigadores como el Síndrome Metabólico según los criterios de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP, ATP III (2001), la cual la define por la coexistencia de

tres o más de las siguientes alteraciones metabólicas: obesidad abdominal, hipertensión arterial, triglicéridos elevados, HDL-colesterol reducido y glucosa plasmática en ayunas elevado.

Si bien es cierto que en los últimos años se han realizado numerosos avances en el conocimiento y prevención de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (en donde se incluyen los asociados al Síndrome Metabólico), estos factores no explican por si solos la alta prevalencia de las ECV. Más aún, hay estudios epidemiológicos y patológicos que demuestran la existencia de pacientes con enfermedades cardiovasculares prematuras, que no presentan los factores de riesgo tradicionales (4). En éste sentido, actualmente se considera a las ECV como enfermedades de etiología múltiple, por lo que muchos investigadores han redireccionado sus estudios hacia la búsqueda de nuevos factores de riesgo cardiovascular, tales como: Hipertrofia ventricular izquierda, hiperfibrinogenemia, estrés oxidativo, hiperhomocisteinemia, Proteína C Reactiva e hiperuricemia.

En la búsqueda de nuevos factores de riesgo cardiovasculares, la hiperuricemia parece ser uno de los más controversiales. Aunque se ha concluido que éste tiene un rol importante en el daño y disfunción celular endotelial, en la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial y en el incremento de las especies reactivas de oxígeno (todas causantes de una aterosclerosis prematura), las diversas investigaciones que concluyen tanto en la existencia, como en la no evidencia de asociación entre el ácido úrico sérico y las enfermedades cardiovasculares, no permiten una aceptación definitiva de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular.

El conocimiento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, así como del grado de asociación del ácido úrico con la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población adquiere especial relevancia, debido a que la gran mayoría de los estudios son realizados en pacientes cuyos estilos de vida difieren del nuestro y por lo tanto, presentan diferentes condiciones metabólicas. Teniendo en cuenta la escasez de estudios epidemiológicos que nos brinde información del estado de nuestra población, este trabajo tiene como objetivo identificar los niveles bioquímicos de los factores de riesgo

componentes del Síndrome Metabólico, así como los niveles séricos de ácido úrico y asimismo, evaluar si existe asociación entre los niveles de ácido úrico sérico y la prevalencia de Síndrome Metabólico, en una población limeña.

II. MARCO TEÓRICO

1. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES:

Actualmente, se considera que el mundo en que vivimos es muy diferente al de nuestros padres y abuelos. Inicialmente en los países industrializados, protagonistas de vertiginosos cambios sociales y económicos del último siglo, se fueron evidenciando cambios radicales en los estilos de vida de su población a través de los años. Posteriormente, el desarrollo tecnológico de las comunicaciones y la política de libre mercado de los últimos 20 años han provocado que dichos cambios radicales se expandieran a la gran población de los países en vías de desarrollo. Si bien es cierto que en las últimas décadas la mortalidad ha disminuido de forma notoria, las causas por las que la gente muere han variado radicalmente. Según el informe sobre la salud en el mundo 2004 de la OMS (5), la Cardiopatía Isquémica y la Afección Cardiovascular (ambas clasificadas como enfermedades cardiovasculares) constituyen las dos primeras causas de muerte a nivel mundial, seguidas por las Infecciones de las Vías Respiratorias Inferiores. Paralelamente, y no de forma casual, uno de los factores que más ha cambiado en el estilo de vida de la población mundial ha sido el relativo a la forma de alimentarse.

La incidencia de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), comenzó su incremento desde el inicio de siglo hasta el punto que llegó a ser la primera causa de muerte, en la medida en que cada país fue cambiando sus estilos de vida tradicionales. En los Estados Unidos, referente principal del estilo de vida occidental, la proporción de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se incrementó a razón de 1 a 2% por año hasta mediados de los '60 en que se alcanzaron promedios por encima de las 300 muertes anuales por cada 100 000 habitantes (6). A partir de esta década, la mortalidad por ECV disminuyó hasta

promedios por debajo de los 236.1 muertes anuales por cada 100 000 habitantes (reportados por el U.S. Department of Health and Human Services en 1987) **(7)**. Esta evolución favorable se debió a la toma de conciencia de la población promovida por campañas de divulgación de la calidad en la alimentación, así como de la mejora en la disponibilidad de los cuidados médicos, generadas por investigaciones epidemiológicas iniciadas por Ignatowski en 1909 **(8)** y Anitschkow en 1913 **(9)** y que continúan hasta la actualidad. A pesar de todo, en la actualidad siguen siendo la principal causa de muerte en países occidentales, así como en países europeos según revelan el Nacional Vital Statistics Report del año 2002 **(10)** y el Instituto Nacional de Estadística (INE) de España en su informe del año 2002 **(11)**.

Investigaciones especializadas de las enfermedades cardiovasculares fueron demostrando inicialmente la acción depresora sobre los niveles de colesterol de la sangre de las grasas poliinsaturadas provenientes de los vegetales vs. las grasas saturadas provenientes de los animales **(12)**. A partir de estas conclusiones las investigaciones se redireccionaron hacia la relación bioquímica entre los ácidos grasos y el colesterol provenientes de la dieta, como los generadores de arteriosclerosis. Es así que actualmente las investigaciones se han centrado en identificar la manera de disminuir la fracción de colesterol transportado por las Lipoproteínas de Baja densidad (LDL) y en aumentar la fracción de las Lipoproteínas de Alta densidad (HDL), implicado en el transporte inverso del Colesterol.

Asimismo, las modernas tecnologías nos han ayudado en la identificación de nuevos protagonistas en la materia cardiovascular, como los elementos antioxidantes que influyen sobre la fracción LDL-oxidasa (flavonoides, transresveratol), los ácidos grasos omega-3, la presencia de agentes trombogénicos o antiagregantes plaquetarios en la dieta, así como los nuevos fármacos como el Ezetimibe **(13)**, orientado hacia el bloqueo de la absorción del colesterol a nivel

intestinal y la Simvastatina (14), orientado a disminuir el nivel en la sangre del colesterol LDL y aumentar el nivel del colesterol HDL.

A pesar de la complejidad de las investigaciones realizadas y de los fármacos y novedosos tratamientos médicos prescritos, se ha concluido que una dieta sencilla rica en productos frescos y naturales junto con un nivel medio de ejercicio y aire puro es lo que nos mantendrá lejos de las enfermedades cardiovasculares.

1.1 Clasificación de las Enfermedades Cardiovasculares:

Aunque con frecuencia las enfermedades cardiovasculares suelen confundirse, en terminología, con las enfermedades cardíacas, ambos términos son distintos e involucran distintas partes del cuerpo. Las enfermedades cardíacas involucran a las enfermedades del corazón y al sistema de vasos sanguíneos específicos del corazón, mientras que las enfermedades cardiovasculares involucran tanto a las enfermedades del corazón, como al sistema de vasos sanguíneos de todo el organismo. Por lo tanto, no se puede considerar a las ECV como una condición particular o una enfermedad en si misma sino que, por el contrario, deben considerarse como un conjunto de enfermedades y condiciones anormales del organismo. De esta manera, las ECV se definen como cualquier anomalía asociada a cualquier parte del sistema cardiovascular.

En consecuencia, las enfermedades cardiovasculares tienen dos componentes principales: Las enfermedades del corazón (cardio) y las enfermedades de los vasos sanguíneos (vascular) (15).

a) Enfermedades del Corazón:

Se les denomina a las enfermedades y condiciones que afectan al músculo del corazón que bombea la sangre, a las arterias que suministran la sangre al músculo del corazón y a las válvulas que aseguran la correcta dirección de la sangre que es bombeada por el corazón.

Los principales tipos de enfermedades cardíacas son los siguientes:

- ♦ Enfermedad arterial coronaria.
- ♦ Enfermedad coronaria cardiaca.
- ♦ Cardiomiopatía.
- ♦ Valvulopatías.
- ♦ Enfermedades del pericardio.
- ♦ Enfermedad congénita del corazón.
- ♦ Insuficiencia cardiaca.

b) Enfermedades de los vasos sanguíneos

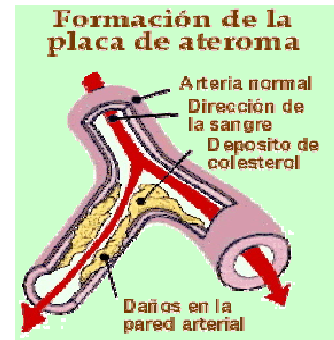
Los vasos sanguíneos, encargados de distribuir los componentes de la sangre a todos los órganos del cuerpo, se dividen en 4 tipos principales: Arterias, Venas, Capilares y Linfáticos. Los principales tipos de enfermedades vasculares son las siguientes:

- ♦ Arteriosclerosis
- ♦ Hipertensión arterial
- ♦ Ictus
- ♦ Aneurisma
- ♦ Enfermedad arterial periférica.
- ♦ Vasculitis
- ♦ Trombosis de las venas profundas
- ♦ Varices
- ♦ Linfedema.

2. ATEROSCLEROSIS:

2.1 Aterosclerosis y Arteriosclerosis:

La Aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis. Este término es utilizado para denominar el proceso por el cual los ácidos grasos, colesterol, otras sustancias grasas, productos de deshecho celular, calcio y fibrina se acumulan en las paredes internas de las arterias (16). Dicha formación es denominada “placa de ateroma”.



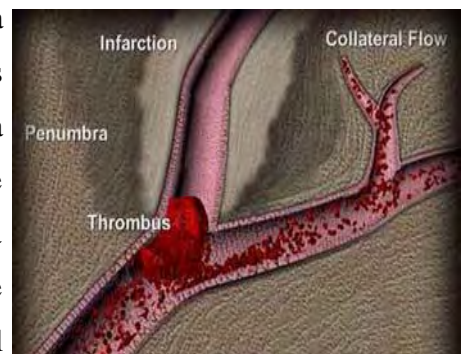
Arteriosclerosis es el término general que se utiliza para

denominar al engrosamiento y endurecimiento de las arterias. Algunos endurecimientos de las arterias se producen bajo condiciones normales cuando los seres humanos van envejeciendo. La placa formada puede bloquear parcial o totalmente el flujo de sangre a través de la arteria. De ésta manera, pueden suceder dos cosas:

- a) Sangría (hemorragia) de la placa de ateroma.
- b) Formación de un coágulo de sangre (trombo) en la superficie de la placa de ateroma.

Este proceso se produce en mayor o menor medida en todas las arterias del organismo; sin embargo, se vuelve preocupante cuando las arterias afectadas son las encargadas de aportar sangre fresca al corazón o al cerebro.

La **cardiopatía coronaria** se produce por la aterosclerosis de la red de vasos sanguíneos que rodea al corazón y riega el miocardio. Una vez que se produce el bloqueo del flujo de sangre a través de la mencionadas arterias (ya sea por hemorragia y/o por trombos), se produce una falta de sangre en los tejidos del corazón (isquemia), causando la muerte o infarto de la porción del miocardio que no



recibe oxígeno ni nutrición. Dados estos casos, la posibilidad que el corazón continúe latiendo depende de la extensión de la musculatura afectada, la presencia de circulación colateral y de la necesidad de oxígeno (17).

El **ictus** se le denomina a la enfermedad vascular que afecta los vasos sanguíneos que suministran sangre al cerebro. Ocurre cuando un vaso sanguíneo que lleva sangre al cerebro se rompe (ictus hemorrágico) o es tamponado por un coágulo u otra partícula (ictus isquémico). Debido a esta ruptura o bloqueo, parte del cerebro no consigue el flujo de sangre que necesita. Como consecuencia, las células nerviosas del área del cerebro afectada no reciben oxígeno, por lo que no pueden funcionar y mueren transcurridos unos minutos (18).



En el caso de las arterias coronarias, la aterosclerosis coronaria es la principal causa de cardiopatía isquémica. Por otro lado, las enfermedades cerebrovasculares constituyen un grupo heterogéneo de trastornos, entre los cuales los ictus isquémicos representan el 80 % y dentro de este grupo del 15 % al 40 % aproximadamente son de origen aterotrombótico. Por lo tanto, la aterosclerosis constituye el sustrato patológico de las enfermedades cardio- y cerebrovasculares, que a su vez representan la principal causa de muerte en los países industrializados (19).

2.2 Fisiopatología de la Aterosclerosis:

Durante la formación de la placa de ateroma se diferencian tres fases evolutivas: la estría grasa, la placa fibrosa y la lesión complicada (20).

a) Estría grasa:

Constituye una lesión inicial que puede observarse en los primeros años de vida.

Al principio está formado por macrófagos y linfocitos T, y a medida que

evoluciona aparecen las primeras células musculares lisas. Los macrófagos están cargados de lípidos (principalmente colesterol libre y esteres de colesterol), dando lugar a la formación de células espumosas. Estas lesiones no obstruyen el flujo sanguíneo y clínicamente son asintomáticas. Las estrías grasas se observan en el mismo lugar donde aparecen las placas fibrosas, por lo que se les consideran lesiones precursoras.

b) Placa fibrosa:

Se considera una lesión avanzada de la enfermedad y se observa ya en la tercera década de la vida en aquellos grupos de población con alto riesgo de aterosclerosis. El inicio de esta lesión se relaciona íntimamente con la migración de células musculares lisas desde la capa media arterial a la íntima, donde modifican su fenotipo y adquieren la propiedad de sintetizar grandes cantidades de tejido conjuntivo para formar la matriz extracelular y la cápsula fibrosa de la placa. En el interior de la lesión existe un depósito variable de lípidos y detritus celulares que forman el núcleo lipídico. A diferencia de la estría grasa, la placa fibrosa disminuye la luz vascular y puede conducir a una obstrucción total del flujo sanguíneo.

c) Lesión Complicada:

Se le denomina al fenómeno de ulceración, trombosis, hemorragia o calcificación de la placa aterosclerótica. La rotura, fisura o ulceración de la placa provoca la formación de un trombo que puede dar manifestaciones clínicas o cursar de manera asintomática. A menudo el trombo se integra en la placa de ateroma y constituye un mecanismo de crecimiento de la placa. En la mayoría de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) se observa la rotura de la placa y la formación de un trombo oclusivo. Las placas con mayor disposición para la ruptura tienen características histológicas y bioquímicas particulares, las cuales son lesiones que contienen un núcleo lipídico que ocupa más del 50 % del volumen de la placa, una cápsula fibrosa delgada y abundantes macrófagos. Si bien la probabilidad de rotura de la placa no guarda relación con el volumen de la placa ni con el grado de estenosis, aquellas placas con alto grado de estenosis tienden a progresar con más facilidad hasta producir una oclusión total

de la luz vascular. Por otro lado, los factores que favorecen la rotura de la placa pueden ser de tipo hemodinámico e intraplaca. Dentro de la placa, la presencia de macrófagos activados y otras células inflamatorias que secretan citocinas y metaloproteínas pueden favorecer la degradación de la cápsula fibrosa y su predisposición a la rotura. A su vez, la presencia de un núcleo lipídico importante y de Lipoproteínas de baja densidad oxidadas constituiría un importante estímulo inflamatorio que favorecería la expresión endotelial de moléculas de adhesión, lo cual atraerían más células inflamatorias al interior de la pared vascular.

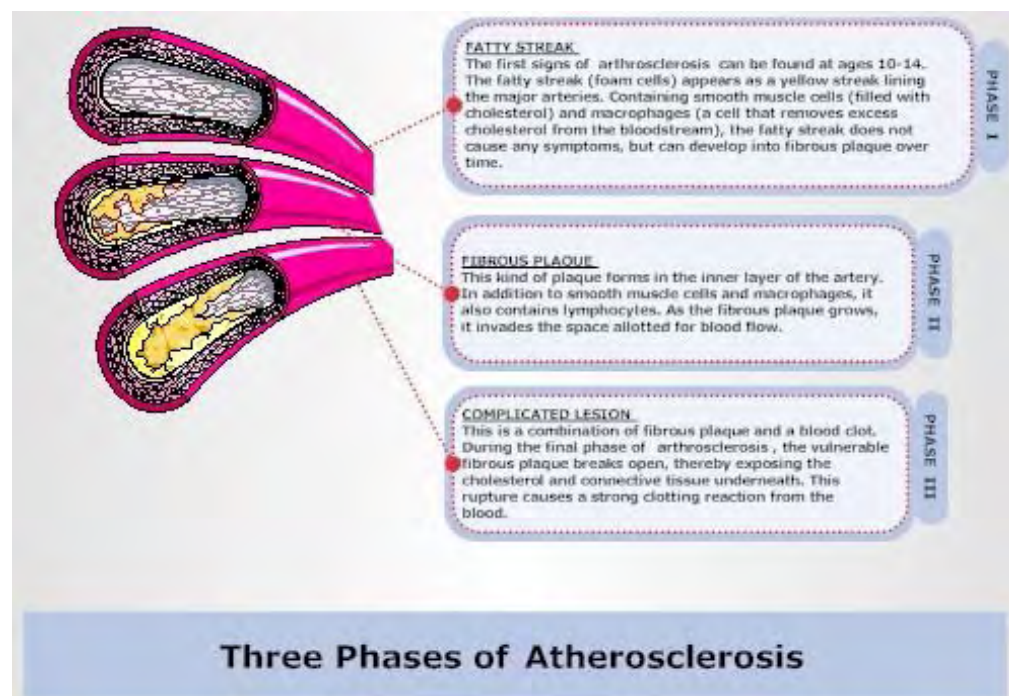


Figura N° 1. Fases evolutivas de la formación de la placa de ateroma.

Datos de necropsias han demostrado que el proceso aterosclerótico se inicia con la aparición de estrías de grasa durante la niñez. En varones jóvenes ya se ha establecido el desarrollo del ateroma; sin embargo, la proliferación hacia una placa aterosclerótica y la consecuente oclusión de la luz arterial solamente sucede cuando coexisten múltiples factores de riesgo (como el tabaco, las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial, la diabetes mellitas, etc.). Asimismo, estudios post-mortem indican que el 60 % de los corazones de pacientes de más de

70 años tienen una estenosis significativa (mayor a 75 %) en una arteria coronaria importante. Estos hechos, nos indican la importancia de los múltiples y distintos factores de riesgo implicados en el proceso aterosclerótico, así como la necesidad de identificarlos para poder minimizarlos o disminuir sus riesgos asociados.

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Debido a que el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es generado desde la niñez y por la complejidad del mecanismo por el cual se produce, no existe un solo dato clínico o de laboratorio que sea el responsable de esta patología. Sin embargo, gracias a muchos estudios y miles de pacientes, los investigadores han descubierto ciertas características biológicas o conductas que aumentan la probabilidad de padecer o de morir como consecuencia de enfermedades cardiovasculares en aquellos individuos que la presenten **(21, 22)**, a las cuales se les ha denominado “Factores de Riesgo Cardiovascular”.

Actualmente, se considera que sólo el 50 % de lo episodios de ECV pueden ser atribuidos a factores genéticos y ambientales conocidos **(23)**. Es por esto que, paralelamente al desarrollo e incremento de dichas enfermedades, se han realizado miles de estudios buscando nuevos factores que permitan comprender la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares y su mejor prevención. Es así que se han llegado a señalar hasta 248 factores de riesgo cardiovascular **(24)**.

Debido a la gran cantidad de factores de riesgo identificados, en la 27ª Conferencia de Bethesda en 1995 **(25)** se realizó un buen resumen del conocimiento establecido hasta dicha fecha, clasificándolos en cuatro categorías basadas en la posibilidad de modificar el factor de riesgo y las evidencias de que su modificación reduce el riesgo cardiovascular. Asimismo, la tabla descrita por Pearson **(25)** proporciona información para cada factor, sobre la naturaleza de la evidencia (observacional o experimental), de su asociación con la ECV, sobre la utilidad de su medición en la clínica, y sobre si la modificación del factor se puede conseguir con cambios en los hábitos de vida o con tratamiento farmacológico.

En el afán de mejorar la clasificación de los factores de riesgo cardiovascular, en los años posteriores, diversos investigadores propusieron una clasificación relacionadas

al nivel de evidencia existente, clasificándolos en factores Causales, Condicionales y Predisponentes **(22, 26, 27)** (Ver tabla I).

a) Factores de Riesgo Causal:

Son aquellos que desempeñan un papel causal directo e independiente en el desarrollo de la aterosclerosis, comprobados en estudios epidemiológicos y experimentales. Estos son los factores de riesgo que se asocian de forma más fuerte a la enfermedad cardiovascular y que además son muy frecuentes en la población. Asimismo, las estrategias mas eficaces de prevención son las dirigidas a lograr el control de estos factores.

b) Factores de Riesgo Condicional:

Son aquellos que se asocian a un mayor riesgo de ECV, pero para los que no hay una evidencia definitiva de su papel causal, por dos razones:

- Su potencial aterogénico puede ser mucho menor en comparación con el de los factores de riesgo causales, y
- Su frecuencia en la población no es lo suficientemente grande como para medir su efecto independiente en estudios prospectivos.

c) Factores de Riesgo Predisponente:

Son aquellos que pueden modificar los demás grupos y afectar de esta forma al proceso aterogénico.

Tabla I. Principales Factores de Riesgo Cardiovascular.

1. Factores de Riesgo Causales:

Tabaco.

Presión arterial elevada.

Colesterol sérico total y Colesterol-LDL elevados.

Colesterol-HDL bajo.

Diabetes Mellitus.

Edad avanzada.

2. Factores de Riesgo Predisponentes:

Obesidad

Obesidad abdominal

Inactividad física

Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura

Características étnicas

Factores psicosociales

3. Factores de Riesgo Condicionales:

Triglicéridos séricos elevados

Pequeñas partículas LDL

Homocisteína sérica elevada

Lipoproteína (a) sérica elevada

Factores protrombóticos (ejm. Fibrinógeno)

Marcadores de la inflamación (ejm. Proteína C-Reactiva)

En general, se considera que la ateromatosis es un proceso que se origina en la infancia y progresa a lo largo de la vida (28), y que el grado de desarrollo y extensión de la ateromatosis se asocia al grado de la presencia de factores de riesgo cardiovascular en el individuo.

La existencia de Factores de Riesgo condicionales, y el modelo causal secuencial de las ECV, permitió evidenciar la presencia repetitiva de grupos de factores de riesgo, en aquellos pacientes que desarrollan enfermedades cardiovasculares. Estudios al respecto evidenciaron que al interaccionar, el efecto de la exposición simultánea a varios factores de riesgo es mayor del que se espera bajo la acción independiente de cada uno de ellos. Debido a la importancia de estas interacciones, los principales factores de riesgo observados (obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina), fueron agrupados y denominados “Síndrome Metabólico”, denominación que ha sido aceptada y utilizada por la mayoría de los investigadores en la actualidad (29).

En la búsqueda de nuevos factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares, el ácido úrico sérico ha sido uno de los que ha generado mayores controversias para los investigadores. En 1951 se confirmó por primera vez la asociación entre el ácido úrico elevado con la prevalencia de enfermedades coronarias (30). Asimismo, otros estudios epidemiológicos que relacionan al ácido úrico elevado con el infarto del miocardio (31), accidente cerebrovascular (32), hipertensión (33), etc. han confirmado dicha asociación. Sin embargo, en otros estudios realizados (34, 35, 36) no se han podido demostrar alguna relación significativa entre el ácido úrico y las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, en la actualidad no se ha podido llegar a definir si el ácido úrico puede ser considerado o no como un factor de riesgo cardiovascular.

4. SÍNDROME METABÓLICO:

El Síndrome Metabólico fue descrito inicialmente como Síndrome X por Reaven en 1988 (3), aunque años antes diversos autores venían advirtiendo sobre la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y los estados de dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa. Sin embargo fue el grupo de Reaven el que confirmó la asociación de estas alteraciones metabólicas con la resistencia a la insulina (37). En primera instancia el término Síndrome Metabólico se usa para describir varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que se ha observado que se agrupan en algunas personas. Esta agrupación de factores de riesgo se asocia a un aumento del riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares. En la actualidad no existe una definición globalmente aceptada del “Síndrome Metabólico” (también denominado Síndrome de Reaven, Síndrome X ó Síndrome de Insulino-Resistencia) debido a la diversidad de enfoques, cada uno con criterios distintos de diagnóstico.

La OMS (1999) define el Síndrome Metabólico como un conjunto de rasgos clínicos que traducen la resistencia a la insulina (38). Sin embargo, la definición que viene siendo mas aceptada en la actualidad es la del “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP, ATP III (2001)”, en donde, a diferencia de lo establecido por la OMS, no se recomienda una medición rutinaria de la insulinemia por no considerarla esencial para el diagnóstico del Síndrome Metabólico; teniéndose en cuenta solo aquellos parámetros clínicos mucho mas accesibles y costo efectivos. De esta manera, el diagnóstico se basa en la coexistencia de tres o más de las siguientes alteraciones metabólicas: obesidad abdominal, hipertensión arterial, triglicéridos elevados, HDL-colesterol reducido y glucosa plasmática en ayunas elevado. (Ver tabla II).

Tabla II. Identificación clínica del Síndrome Metabólico según la NCEP ATP III (2001)

1. Obesidad Abdominal (circunferencia de la cintura):

Varones: mayor o igual a 102 cm.

Mujeres: mayor o igual a 88 cm.

2. Hipertensión Arterial:

Presión arterial sistólica: mayor o igual a 130 mm Hg, ó

Presión arterial diastólica: mayor o igual a 85 mm Hg.

3. Triglicéridos elevados:

Triglicéridos séricos: mayor o igual a 150 mg/dL (1.7 mmol/L).

4. HDL-colesterol reducido:

Varones: menor a 40 mg/dL (1.03 mmol/L).

Mujeres: menor a 50 mg/dL (1.3 mmol/L).

5. Glucosa en ayunas elevada:

Glucosa sérica: mayor o igual a 110 mg/dL (6.11 mmol/L).

La importancia del diagnóstico del síndrome metabólico radica en el hecho de que los factores de riesgo evaluados individualmente solamente confiere un cierto nivel de riesgo cardiovascular mientras que cuando se combinan varios factores de riesgo en un paciente, éstos tienen un efecto acumulado sobre el nivel global de riesgo. Las investigaciones epidemiológicas realizadas han demostrado que las personas con síndrome metabólico tienen casi el doble de probabilidades de fallecer por ECV y su riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular es el triple. En consecuencia, la importancia radica también en poder identificar a dichos pacientes y asegurar que se traten adecuadamente.

4. 1. **Obesidad Abdominal:**

La obesidad se puede definir como el aumento del tejido adiposo en el organismo. Esta se da como consecuencia de dietas ricas en calorías y del bajo consumo energético, asociados al sedentarismo cada vez más creciente de los países occidentales. Cualquier aumento del depósito graso se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, pero es la obesidad abdominal y muy especialmente el cúmulo de tejido adiposo visceral abdominal el que está más relacionado con éstos; debido a que el tejido adiposo abdominal es aquel que produce las enzimas resistina (que incrementa la resistencia a la insulina) (39, 40) y adiponectina (que estimula su acción) (41). De esta manera, la obesidad abdominal altera el equilibrio entre estas sustancias, favoreciendo la producción de resistina, lo cual conduce a su vez a la resistencia a la insulina. Como el aumento de la grasa corporal se refleja en el aumento de peso y éste a su vez, guarda relación directa con la altura, se difundió la ecuación matemática del Índice de Masa Corporal (IMC) el cual relaciona el peso con la altura en personas mayores a los 7 años de edad, permitiéndonos determinar si una persona se encuentra dentro de los parámetros clínicos aceptables de peso. La desventaja de éste índice es que no discrimina la grasa abdominal, considerando solo la total. Según este índice, la obesidad se clasifica en:

- a) **Bajo peso:** menor a 18.5 kg/m^2
- b) **Peso normal:** entre 18.5 y 24.9 kg/m^2
- c) **Sobrepeso:** entre 25 y 30 kg/m^2
- d) **Obesidad:** mayor a 30 kg/m^2

Otra medida que se utiliza para determinar la obesidad es el Índice de Cintura / Cadera (ICC), el cual se considera cuando se encuentran valores mayores a 0.9 en varones y 0.85 en mujeres. Éste, en vez del IMC, indica específicamente la obesidad abdominal. Sin embargo, lo conveniente es asociar ambos índices, debido a que se da numerosos casos en el que el paso de los años en las mujeres genera un aumento simultáneo de las medidas de la cintura y la cadera, manteniendo los mismos valores de ICC, mientras que el IMC sí aumenta.

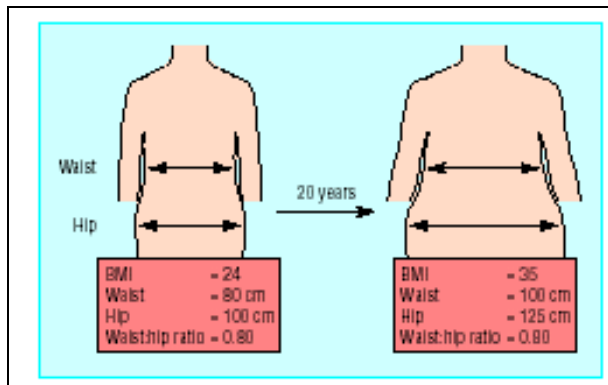


Figura N° 2. Evolución del índice Cintura-Cadera con el paso de los años, en las mujeres.

Por otro lado, actualmente se está poniendo en práctica el perímetro abdominal como indicador de obesidad central, siendo para muchos autores el que más se acerca al contenido de grasa abdominal. Se considera como valores límites:

- a) Varones: mayor o igual a 102 cm.
- b) Mujeres: mayor o igual a 88 cm.

Si bien es una práctica sencilla y útil para predecir el riesgo cardiovascular, tiene la desventaja de que no considera el tejido graso subcutáneo del visceral abdominal (que es el activo en la liberación de sustancias) (42). Para determinarlo con certeza, se requieren técnicas más complejas y costosas como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de abdomen y la Imagen de Resonancia Magnética (RMI).

4. 2. Hipertensión Arterial:

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades mas frecuentes en el mundo. Actualmente se encuentra presente en el 20 a 30 % de la población de países desarrollados. Es mayormente asintomática, pero produce progresivos cambios estructurales en el corazón y el sistema circulatorio. Las principales complicaciones de la hipertensión son las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares (generalmente infarto tromboembólico o hemorragia cerebral).

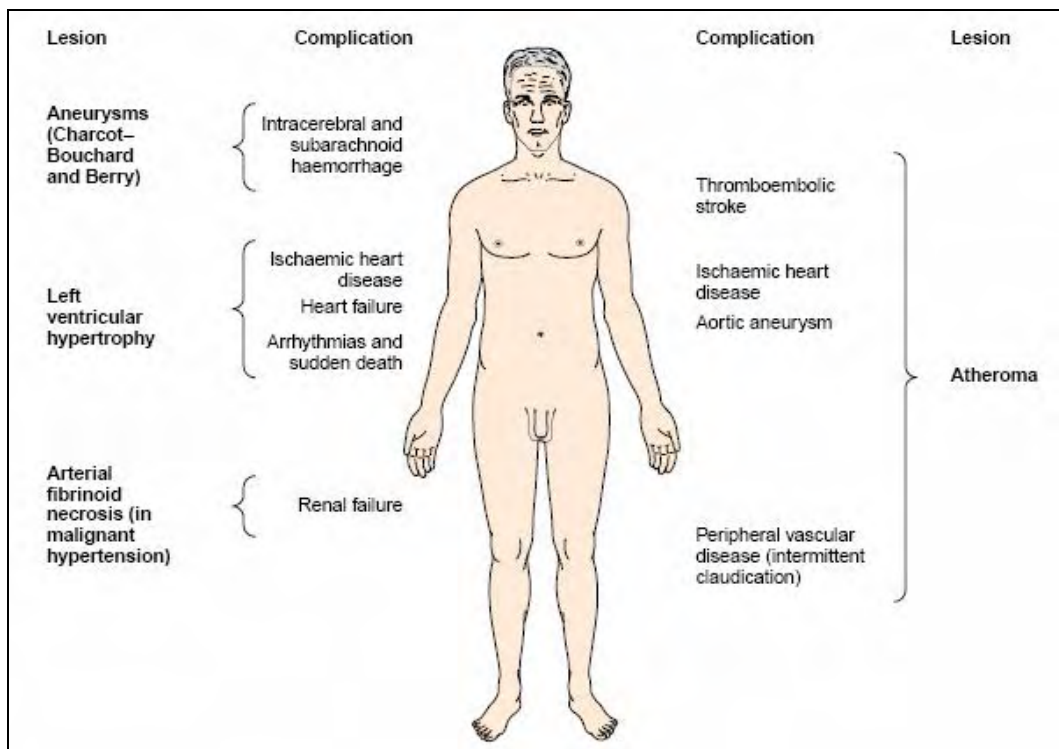


Figura N° 3. Complicaciones de la Hipertensión.

En términos sencillos, la hipertensión es una elevación mantenida en el tiempo de las cifras de la presión arterial por encima de los valores normales. No existe un punto de corte absoluto entre la presión arterial normal y la presión arterial elevada debido a que éste varía, principalmente, de acuerdo a la edad y a factores genéticos. Desde un punto de vista operativo, el nivel de umbral de hipertensión lo define el punto en el que es mejor hacer algo para reducir las cifras presentes de presión arterial que dejarlas tal como están, de acuerdo al criterio médico.

Diversos estudios clínicos han demostrado que la mayoría de los sujetos hipertensos también presentan altos niveles de colesterol total, índice de masa corporal, ritmo cardiaco, glicemia y triglicéridos (43, 44); y que sólo un porcentaje reducido (13 % en varones y 20 % en mujeres) presentan una hipertensión aislada (44). Estos estudios nos ayudan a comprender el por qué el tratamiento antihipertensivo sólo soluciona parcialmente el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes hipertensos, demostrándonos que la hipertensión y sus complicaciones relacionadas

(especialmente enfermedades coronarias cardiacas), son determinadas por un gran número de factores de riesgo (parámetros metabólicos) que se encuentran presentes en estos pacientes. En síntesis, la hipertensión asociada a factores de riesgo metabólicos contribuye a que el paciente hipertenso presente un riesgo cardiovascular aún mayor.

Actualmente, en los países desarrollados se ha intentado estandarizar los niveles de presión arterial y estratificar cualitativamente el riesgo cardiovascular, basados en la presencia o no de factores de riesgo. Es así que, de acuerdo a la European Society of Hipertension-European Society of Cardiology Guideliness Commitee (45), la presión arterial se clasifica en:

- a) Normal (PAS: 120-129 mmHg; PAD 80-84 mmHg)
- b) Normal Elevada (PAS: 130-139 mmHg; PAD 85-89 mmHg)
- c) Grado 1 (PAS: 140-159 mmHg; PAD 90-99 mmHg)
- d) Grado 2 (PAS: 160-179 mmHg; PAD 100-109 mmHg)
- e) Grado 3 (PAS \geq 180 mmHg; PAD \geq 110 mmHg)

Tabla III. Clasificación de la Presión Arterial según la European Society of Hipertensión – European Society of Cardiology Guideliness Commitee.

OTROS FACTORES DE RIESGO Y ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD	PA (mmHg)				
	NORMAL PAS 120-129 o PAD 80-84	NORMAL ELEVADA PAS 130-139 o PAD 85-89	GRADO 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	GRADO 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	GRADO 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
I. Sin otros factores de riesgo	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
II. Uno o dos factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
III. Tres o más factores de riesgo o LOD o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
IV. ECA	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

ECA: Enfermedades clínicas asociadas

LOD: Lesión en órgano diana.

La medida de la presión arterial es la exploración médica más repetida y más importante y, a pesar de su aparente sencillez, es una de las que se realiza de forma menos fiable y con un escaso cumplimiento de las recomendaciones. Las

dificultades en la medida de la presión arterial que hacen que sea poco reproducible, se basa en tres aspectos principales:

- a) Variabilidad debido a múltiples situaciones internas y externas del paciente (ejm: temperatura ambiente, estado físico o emocional y el tipo de actividad que realiza).
- b) Limitaciones de precisión de la medida indirecta (principalmente el mismo observador).
- c) Modificación iatrógena de la presión: reacción de alerta de los sujetos a la toma de la presión arterial (fenómeno de “Bata Blanca”).

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Hipertensión **(46)**, las principales condiciones del paciente para la correcta medida de la presión arterial son:

- a) Relajación Física:
 - ♦ Evitar ejercicio físico previo.
 - ♦ Reposo durante 5 minutos antes de la medida.
 - ♦ Evitar actividad muscular isométrica: sedestación, espalda y brazo apoyados, piernas no cruzadas.
 - ♦ Evitar medir en casos de discomfort, vejiga replecionada.
- b) Relajación Mental:
 - ♦ Ambiente en consulta tranquilo y confortable.
 - ♦ Relajación previa a la medida.
 - ♦ Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas.
 - ♦ Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar.
- c) Circunstancias a Evitar:
 - ♦ Consumo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos.
 - ♦ Administración reciente de fármacos con efecto sobre la presión arterial.
 - ♦ Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica/emocional.
 - ♦ Tiempo prolongado de espera antes de la visita.

d) Aspectos a considerar:

- ♦ Presencia de reacción de alerta que sólo es detectable por comparación con medidas ambulatorias.
- ♦ La reacción de alerta es variable: menor con la enfermera que ante el médico, mayor frente al personal no conocido que frente al habitual, mayor en especialidades invasivas o quirúrgicas o área de urgencias.

4. 3. Lípidos:

Debido a su naturaleza insoluble, la mayoría de los lípidos como el colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre unidos a unas proteínas específicas llamadas apolipoproteínas, formando unas partículas denominadas lipoproteínas. Las lipoproteínas son proteínas transportadoras de lípidos (colesterol, ésteres de colesterol, ácidos grasos bajo la forma de triglicéridos y fosfolípidos). Las partículas lipoproteicas circulantes comparten características estructurales, al tener la mayor parte de las caras polares de sus componentes lipídicos y apoproteicos expuestas hacia la fase acuosa, y la mayoría de los componentes hidrofóbicos orientados hacia el centro de la partícula. Existen varios tipos de lipoproteínas, y la clasificación más aceptada es de acuerdo a su comportamiento en la ultracentrifugación de equilibrio. De acuerdo a esta técnica, existen cuatro amplias clases de lipoproteínas:

- a) Lipoproteínas de muy baja densidad: VLDL
- b) Lipoproteínas de densidad intermedia: IDL
- c) Lipoproteínas de baja densidad: LDL
- d) Lipoproteínas de alta densidad: HDL

La distribución de estas partículas en el organismo se realiza principalmente de las siguientes maneras: Transporte exógeno de lípidos, transporte endógeno de lípidos y transporte inverso del colesterol.

4. 3.a. Transporte Exógeno de Lípidos:

El colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos de la dieta son absorbidos por el intestino delgado y empaquetados en grandes lipoproteínas denominadas

Quilomicrones, las cuales contienen al menos 10 veces más triglicéridos que colesterol, debido a la relación triglicéridos / colesterol de la dieta. Los quilomicrones, formados por la apolipoproteína Apo B48, son segregados a la sangre a través del conducto linfático torácico. Una vez en la sangre, son distribuidos a los tejidos, donde la Lipoproteína Lipasa (LPL), hidroliza los triglicéridos en Ácidos Grasos libres, los cuales son tomados por las células musculares para oxidación o por los adipocitos para su almacenamiento. Las partículas remanentes, denominadas Residuos de Quilomicrones (que contienen una relación 1:1 – Triglicéridos : Colesterol), son captados por el hígado mediante la unión del receptor de LDL a la partícula lipoproteica Apo E, adquirida durante la circulación en el torrente sanguíneo. Una vez en el hígado, éstos son degradados a lípidos y apoproteínas.

4. 3.b. Transporte Endógeno de Lípidos:

Los lípidos sintetizados por el hígado, así como aquellos digeridos por las enzimas a partir de los residuos quilomicronicos, son reensamblados a nuevas partículas lipoproteicas (que contienen la apolipoproteína Apo B100) y secretados a la sangre en forma de Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL), en donde predominan los triglicéridos. Las VLDL son hidrolizadas por las LPL y convertidas en residuos denominados IDL, las cuales son depuradas por el hígado, o son sometidas a una hidrólisis mas intensa y convertidos en LDL. Una fracción de las LDL es aclarada por el hígado, sin embargo, alrededor del 60 % son depuradas por los tejidos extrahepáticos junto con las IDL.

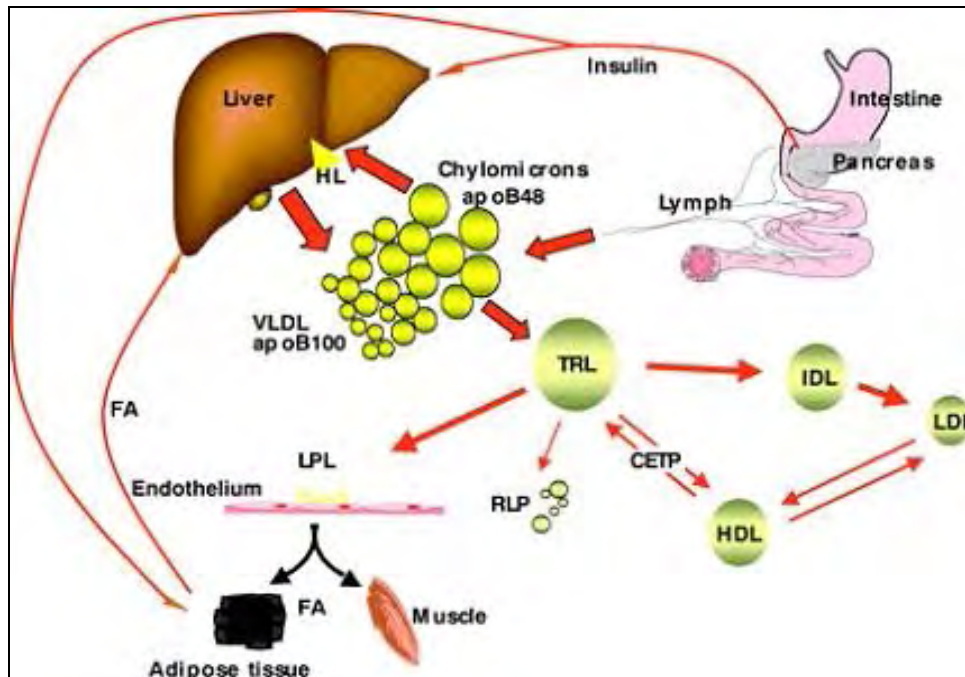


Figura N° 4. Transporte exógeno y transporte endógeno de lípidos.

4. 3.c. Transporte Inverso de Colesterol:

En condiciones normales, en las membranas celulares de los tejidos extrahepáticos se acumula algo de colesterol en exceso. Este puede volver al hígado a través de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), por un proceso denominado Transporte Inverso del Colesterol. Las HDL toman de las células el colesterol no esterificado (libre) y una enzima llamada Lecitina-colesterol Aciltransferasa (ACAT) esterifica el colesterol de las HDL, formando ésteres de colesterol. Estas HDL pueden ser absorbidas por el Hígado o ser transferidas a las VLDL por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).

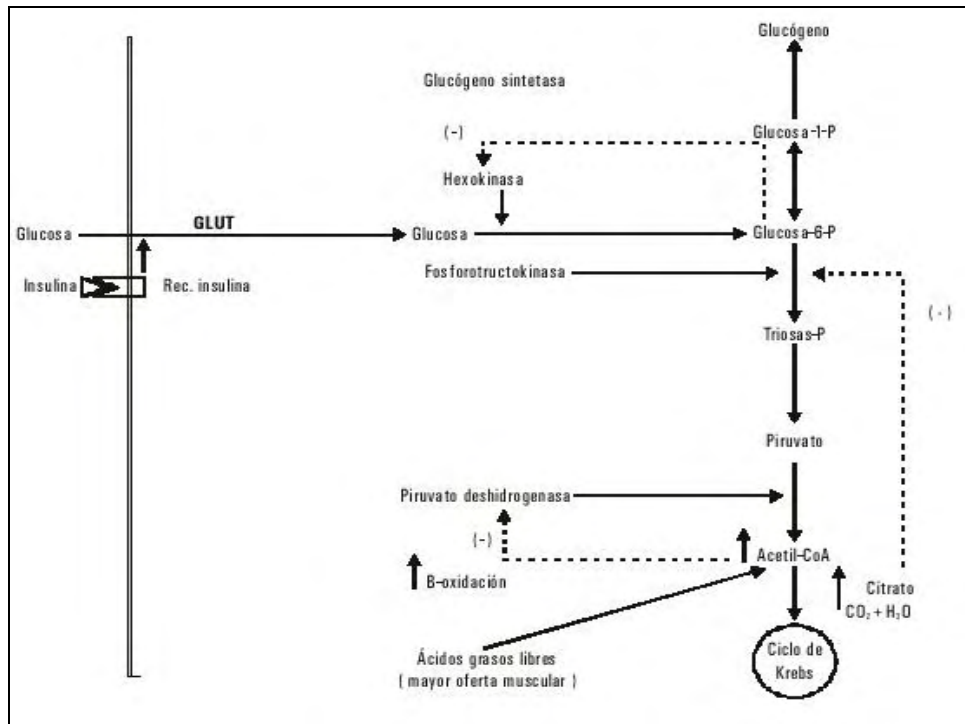


Figura N° 6. Ciclo de Randle o de la Glucosa-Ácido Graso.

De esta manera, se considera que el Ácido Graso Libre (AGL) es el principal vínculo entre la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina (y/o Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente), basados en las siguientes evidencias:

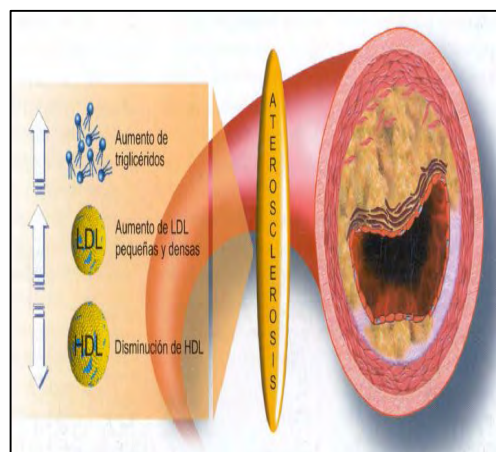
- a) Los niveles de AGL en plasma, se encuentran elevados en la mayoría de los obesos y en las personas con alto consumo de grasas.
- b) Las elevaciones fisiológicas de los niveles de AGL inhiben la entrada de glucosa a las células estimuladas por la insulina de manera dosis-dependiente en controles y pacientes de Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente (DMNID).

Este último fenómeno puede explicarse por dos mecanismos conocidos:

1. La inhibición del transporte o la fosforilación de glucosa mediado por las grasas, lo cual ocurre de 3 a 4 h después de una infusión de grasas, y
2. La disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa, que ocurre de 4 a 6 horas después de una infusión de grasas.

4. 3.e. Resistencia a la Insulina y Dislipidemia:

La relación existente entre la resistencia a la insulina y la dislipidemia, son numerosos y complejos, debido a la múltiple causalidad de este síndrome así como de la interacción de los genes que determinan la predisposición a la resistencia a la insulina con otros genes que tienen, por si solos, influencia en el metabolismo lipídico. En general se considera que las personas con resistencia a la insulina exhiben una triada en el perfil lipídico, caracterizada por Triglicéridos elevados, Disminución de HDL-colesterol y por aumento de LDL-colesterol pequeños y densos.



1. Triglicéridos elevados:

La obesidad abdominal genera un aumento de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo visceral, lo cual produce un aumento en la síntesis hepática de VLDL (ricos en triglicéridos).

Asimismo, la dieta con alto consumo de grasas genera un aumento en la ingesta de ácidos grasos, lo cual produce un aumento en la síntesis intestinal de Quilomicrones (ricos en triglicéridos).

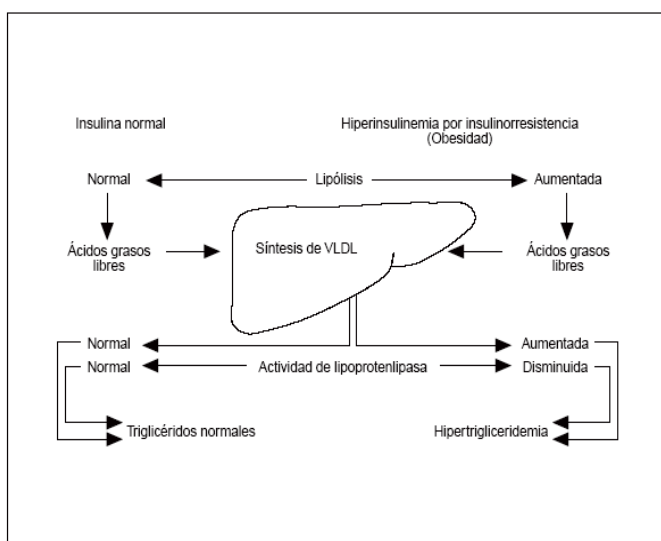


Figura N° 7:

Elevación de niveles de triglicéridos debido a la obesidad y a una dieta con alto contenido de grasas.

2. Disminución de HDL-colesterol:

La presencia de remanentes Apo B ricos en TG, favorece el aumento en el intercambio de estos TG con los Ésteres de Colesterol de las partículas de HDL, mediadas por la CEPT, y esta modificación estructural de su núcleo permite que los TG sean susceptibles de ser hidrolizados por la lipasa hepática, lo cual produce una reducción en el tamaño de las HDL a una que es rápidamente catabolizada, obteniéndose una menor concentración plasmática de HDL y en consecuencia una disminución del transporte inverso, del colesterol depositado en la pared arterial.

3. Aumento de LDL-colesterol pequeños y densos:

Las VLDL ricas en TG tiene una mayor cantidad de Apo C-III, lo cual inhibe la capacidad de la Apo C-II de activar la LPL. Asimismo, Apo C-III interfiere en la unión del VLDL con los receptores LDLr o LRP, lo cual genera un aumento en el tiempo de circulación de estas lipoproteínas. Estas características producen una disminución de la hidrólisis de los TG de las partículas de VLDL y un aumento en el intercambio de los TG con los Esteres de colesterol de las partículas de HDL. Cuando estas VLDL son hidrolizadas por las lipasas, generan unas LDL que tienen una conformación alterada de las Apo B100, los cuales tampoco tienen buena capacidad de unirse a las receptores LDLr y son susceptibles de intercambiar sus partículas de Ésteres de colesterol con TG de las HDL, VLDL y LDL normales. Las LDL modificadas y enriquecidas con TG son susceptibles de ser hidrolizadas por la Lipasa Hepática, la cual es capaz de hidrolizar los TG de partículas lipoproteicas pequeñas, generándose partículas de colesterol-LDL pequeñas y densas.

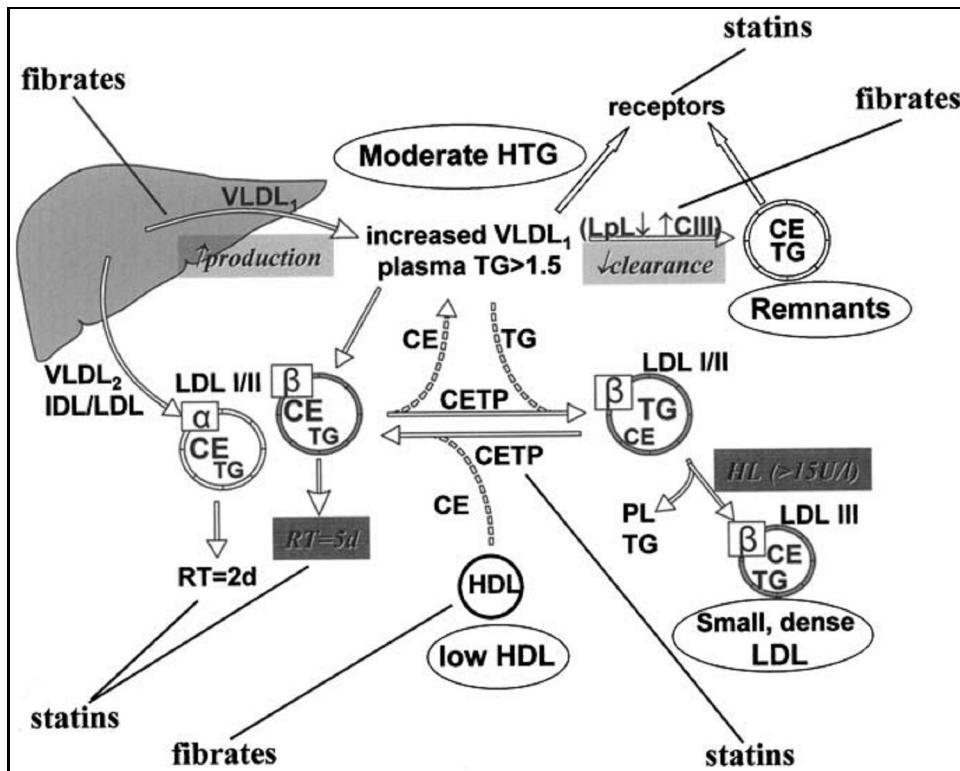


Figura N° 8. Disminución de HDL-colesterol y aumento de LDL-colesterol pequeñas y densas.

Las partículas de LDL pequeñas y densas, y su menor capacidad de unión al receptor LDL (LDLr) que las LDL normales, produce una disminución de su aclaramiento hepático y un incremento del tiempo de circulación en el plasma. Además, siendo que el grado de filtración de partículas de LDL hacia la íntima arterial es inversamente proporcional al tamaño de partícula, las LDL pequeñas y densas penetran con mayor facilidad hacia el espacio subendotelial de la pared arterial.

Asimismo, contienen menos fosfolípidos y colesterol libre en su superficie respecto a las LDL normales. Esta diferencia en el contenido de lípidos induce cambios en la conformación de la apolipoproteína B-100, conduciendo a la exposición de regiones de unión a proteoglicanos. De esta manera, se incrementa la afinidad de las LDL pequeñas y densas, por la unión a los proteoglicanos arteriales, resultando en la fijación de dichas partículas en la matriz arterial extracelular.

Esta retención de LDL en el espacio subendotelial ha sido recientemente sugerida como el evento inicial en la primera etapa de la aterogénesis. Por otro lado, las LDL pequeñas y densas han demostrado ser más susceptibles a la oxidación *in vitro* que las LDL normales. Esto puede ser debido a su reducido contenido de antioxidantes (vitamina E y Ubiquinol-10) o al aumentado contenido de PUFA en su composición lipoproteica.

Los lípidos son considerados como los verdaderos causantes del proceso aterosclerótico. En síntesis, la secuencia de procesos que conducen al desarrollo aterosclerótico se considera que es de la siguiente manera:

- a) Disfunción endotelial con aumento de permeabilidad a las lipoproteínas, un incremento del ingreso del colesterol LDL en región subintimal y atrapamiento de algunas moléculas de LDL en la matriz extracelular.
- b) Oxidación de la LDL por especies reactivas de oxígeno y formación de LDLmm (mínimamente modificada) y vesículas, que estimulan a las células para que creen moléculas de adhesión a los monocitos (factor de diferenciación de los monocitos), e inmunoglobulinas de adhesión como el vcaml (moléculas de adhesión de las células vasculares) y mcp1 (atractantes de monocitos), etc.
- c) Captación de monocitos e inmovilización en el endotelio. Luego, ingreso a la región subendotelial por diapedesis, ayudados por las fuerzas tensiles que desagregan las uniones intercelulares. De esta manera, los monocitos intraparietales se convierten en macrófagos que captan LDL vía receptores atípicos, y una vez cebados se convierten en células espumosas, las que intentan llegar nuevamente al torrente sanguíneo abriéndose camino con sustancias histolíticas que desgarran el endotelio (colagenasas, elastasas, especies reactivas de oxígeno).
- d) Secreción de moléculas quimioatractantes de monocitos (por parte de las células espumosas), además de factores de crecimiento de las plaquetas (PDGF) que estimulan la migración, el crecimiento miocítico y la distrofia extracelular, así como sustancias prooxidantes que oxidan aún mas las LDL y las atrapan.

- e) El endotelio desnudo agrega más plaquetas y favorece la entrada de monocitos. Los macrófagos mueren y su contenido lipídico queda en el espesor de la pared, con la consiguiente reacción inflamatoria y acúmulos de detritus, aparte de la reacción mitógena más la incorporación de calcio y células inflamatorias. Todo esto conlleva al aumento de la placa ateromatosa, que al estar cargada de lípidos se transforma en lesiones viejas con fibras cicatrizantes, que se pueden romper y dar origen a un trombo.
- f) Incorporación del trombo a la placa o crecimiento hacia la luz del vaso, y oclusión por fibrosis.

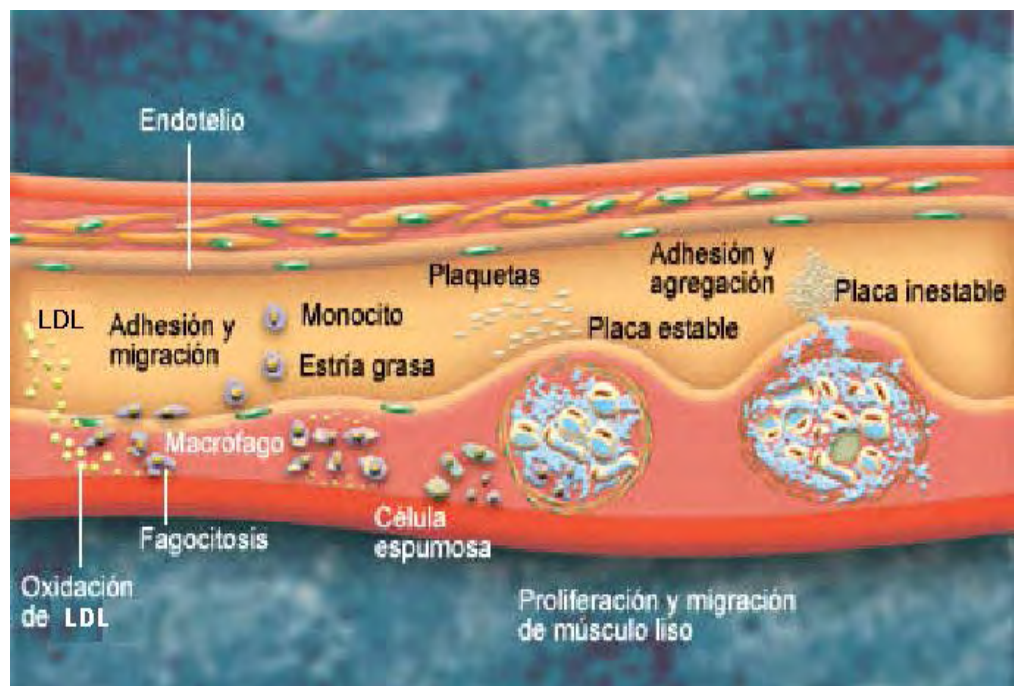


Figura N° 9. Secuencia de procesos que conducen al desarrollo de la aterosclerosis.

4. 4. Glucosa aumentada en ayuno / Resistencia a la Insulina:

La falta de una adecuada señalización de la insulina resulta en un metabolismo lipídico anormal el cual, en consecuencia, produce un fenotipo aterogénico característico. Inicialmente, la inadecuada señalización de la insulina conduce a una pérdida de supresión de la lipólisis y, por lo tanto, a un almacenamiento defectuoso de los ácidos grasos en los adipocitos. Este exceso de provisión de lípidos conduce a la estabilización de la apolipoproteína apoB, lo cual incrementa el ensamblamiento y la secreción de VLDL. Asimismo, debido a que la insulina estimula la degradación de la apoB a través de la vía metabólica PI3K dependiente, ésta se ve disminuida en casos de pacientes insulinoresistentes. Por último, la resistencia a la insulina también disminuye la actividad de la lipoprotein lipasa (el principal medio de aclaramiento de las VLDL). Por lo tanto, la combinación de un exceso de liberación de ácidos grasos, una limitada degradación de la apoB y un aclaramiento disminuido de las VLDL, explica la hipertrigliceridemia característica en pacientes con resistencia a la insulina.

Por otro lado, concentraciones incrementadas de VLDL ricas en triglicéridos contribuyen a un metabolismo anormal de las HDL en pacientes con resistencia a la insulina. Debido a que la proteína transferidora de ésteres del colesterol intercambia los ésteres de colesterol de las HDL por triglicéridos del VLDL, se obtiene como resultado una VLDL enriquecida con esteres de colesterol y un HDL rico en triglicéridos. Esta HDL alterada se convierte en un mejor sustrato para la lipasa hepática, por lo que disminuye su concentración plasmática.

Por lo tanto, el incremento de la aterosclerosis basado en la resistencia a la insulina es causado (principalmente) por un incremento de partículas aterogénicas derivadas de las VLDL en el sistema vascular y/o por una capacidad disminuida de las HDL para descargar el colesterol de la pared vascular.

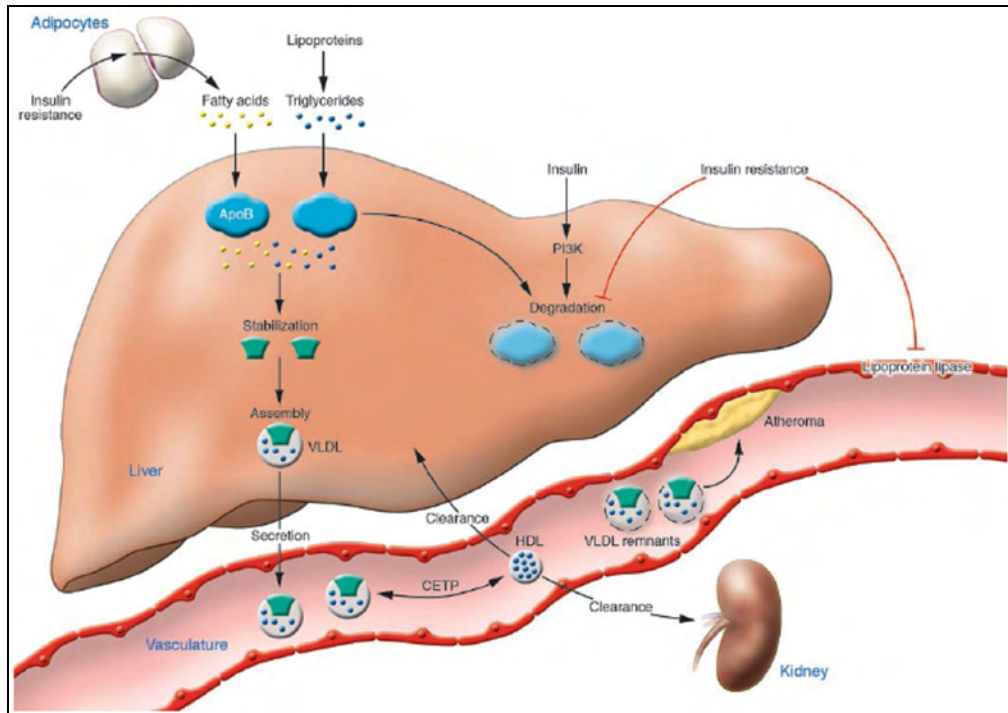


Figura N° 10. Alteración del metabolismo lipídico y desarrollo de aterosclerosis en estados de resistencia a la insulina.

Adicionalmente a las alteraciones del metabolismo lipídico, se produce una alteración del funcionamiento de las células β pancreáticas. La insuficiente señalización de insulina, disminuye el transporte de glucosa hacia tejidos periféricos e incrementa la producción de glucosa endógena en el hígado (Gluconeogénesis). Las células β pancreáticas detectan éste incremento de glucosa plasmática e incrementa la secreción de la insulina para compensar la hiperglicemia producida. Esta continúa secreción de insulina, conduce a una hipertrofia de las células β y finalmente a un funcionamiento defectuoso.

5. ÁCIDO ÚRICO:

Si bien es cierto, en la actualidad hay una gran controversia respecto a si el ácido úrico puede ser considerado como un factor de riesgo cardiovascular o no, lo que si queda claro es su consideración como un marcador de riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares y renales (especialmente para pacientes con hipertensión, diabetes y paro cardíaco). Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han demostrado la relación del ácido úrico como un importante marcador de riesgo en el desarrollo de la enfermedad coronaria cardíaca, cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e hipertensión; especialmente cuando estos pacientes se comparan con aquellos que se encuentran con niveles de ácido úrico sérico dentro del tercio inferior del rango fisiológico normal.

Los estudios que relacionan los niveles de ácido úrico con factores de riesgo cardiovascular datan desde hace más de 100 años (47, 48); sin embargo, en 1951 se confirmó por primera vez la relación de la hiperuricemia con las enfermedades cardiovasculares, al demostrarse un aumento en los niveles de ácido úrico (5.13 ± 0.11) en pacientes con enfermedad coronaria cardíaca, respecto a personas sanas ($4.64 \text{ mg/dL} \pm 0.06$) (30).

El interés inicial de la relación entre el ácido úrico sérico y las enfermedades cardiovasculares fue confirmado con los estudios de Kannel *et al.* en 1967, a los 12 años del inicio del estudio de Framingham (49). En esta publicación se demostró una asociación muy definida del ácido úrico sérico elevado con la prevalencia de enfermedades coronarias cardíacas, proponiéndose que los sujetos del estudio con evidencias de un inadecuado metabolismo de los carbohidratos o de algún desorden del metabolismo purínico, pueden ser considerados como propensos a una aterogénesis acelerada.

A pesar de los numerosos estudios que sustentaban la relación del ácido úrico con las ECV, fue todavía en 1993, con la publicación de Reaven GM y Zavaroni I *et al*, que se sugirió por primera vez que la hiperuricemia debiera ser añadida al grupo de anormalidades hemodinámicas asociadas con la resistencia a la insulina (y/o hipoinsulinemia) del Síndrome Metabólico (en ese entonces Síndrome X).

Durante los últimos años, las investigaciones (inicialmente de tipo epidemiológico) se han redireccionado hacia el mecanismo potencial por el cual el ácido úrico pueda tener efectos directos o indirectos en el sistema cardiovascular. Sin embargo, ha sido muy difícil identificar el rol específico de la hiperuricemia debido a su estrecha relación con los principales factores de riesgo cardiovascular como: hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad. Asimismo, debido a su capacidad antioxidante-prooxidante, no ha quedado claro si su efecto es protector o perjudicial.

5. 1. Ácido úrico y resistencia a la insulina:

La insulina, la proinsulina y la amilina, tanto individual como sinérgicamente, activan el sistema Renina-Angiotensina II-Aldosterona (SRAA), con el subsecuente incremento de Angiotensina II (Ang II). La Angiotensina II es el inductor endógeno más potente de la NAD(P)H oxidasa, la cual aumenta la NAD(P)H, produciéndose un incremento de las especies reactivas de oxígeno (EROs) y del anión superóxido (O₂), en la íntima arterial **(50)**.

Por otro lado, dentro de los múltiples efectos de la hiperinsulinemia se encuentra la retención (por reabsorción a nivel del túbulo renal) de sodio, potasio, agua y urato **(51)**, lo cual produce un incremento de niveles de ácido úrico sérico.

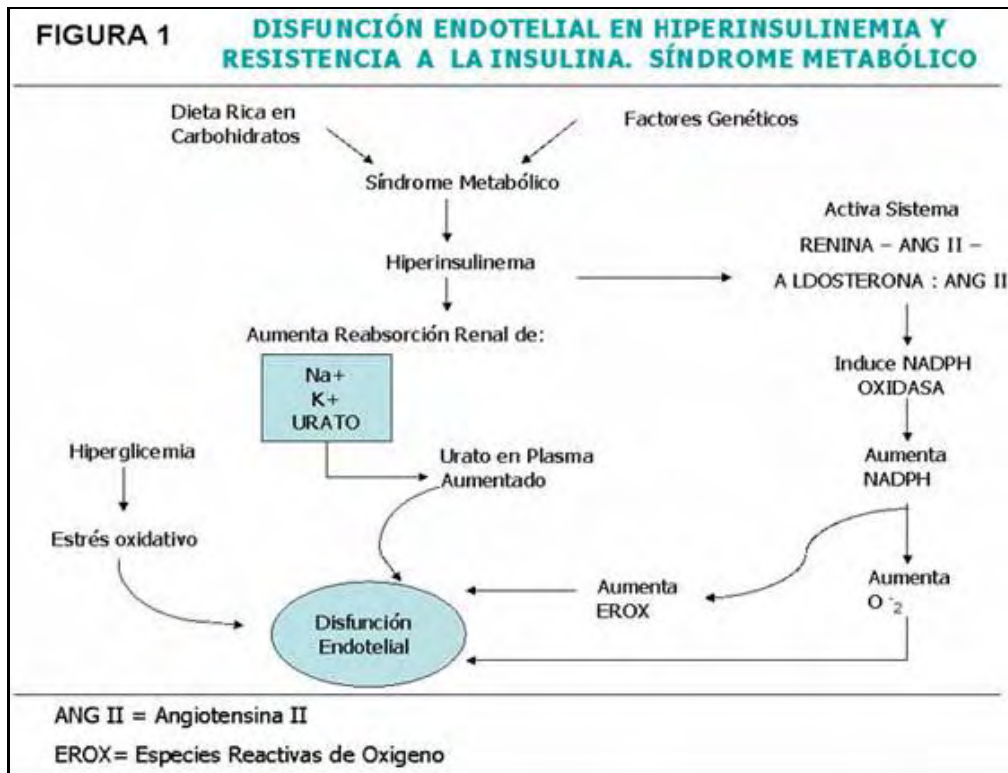


Figura N° 11. Alteración de los niveles de ácido úrico por efecto de la hiperinsulinemia.

5. 2. Ácido úrico e hipertensión arterial:

Desde los estudios iniciales de Mahomed FA (47) y Haig A (52) (hace más de 100 años) así como los múltiples estudios realizados a lo largo del siglo XX (53-55) respecto a la relación de la hipertensión con el ácido úrico, esta asociación ha ido tomando cada vez más importancia dentro de las investigaciones referentes a las enfermedades cardiovasculares. En general, se considera que los niveles de ácido úrico sérico se encuentran incrementados en un 25 % de sujetos hipertensos sin tratamiento, en un 50 % de sujetos tratados con diuréticos y en más de 75 % de pacientes con hipertensión maligna (56). Los principales mecanismos que involucran ésta asociación son los siguientes:

- Reducción del flujo sanguíneo renal, lo cual estimula la reabsorción del urato.
- Enfermedad microvascular capilar, lo cual resulta en isquemia local tisular.
- Aumento de la producción de lactato, por la isquemia citada, la cual bloquea la secreción del urato a nivel del túbulo proximal e incrementa la síntesis de ácido

úrico debido al aumento de la degradación de ARN y ADN y su consecuente incremento del metabolismo purínico; lo cual incrementa los niveles de ácido úrico y de EROs a través del efecto de la Xantina Oxidasa (XO).

- d) Incremento directo de producción de Xantina Oxidasa, Ácido Úrico Sérico y EROs, por la isquemia citada.

Todos estos mecanismos conducen a un incremento del nivel de estrés oxidativo en los tejidos vasculares. Aparentemente, este estrés oxidativo genera un desacoplamiento de la enzima Óxido Nítrico Sintasa, lo cual comienza a producir EROs (especialmente radicales superóxido) en vez de Óxido Nítrico (NO). De esta manera se va disminuyendo la concentración de NO, perjudicando el sistema de vasodilatación dependiente del endotelio vascular (57).

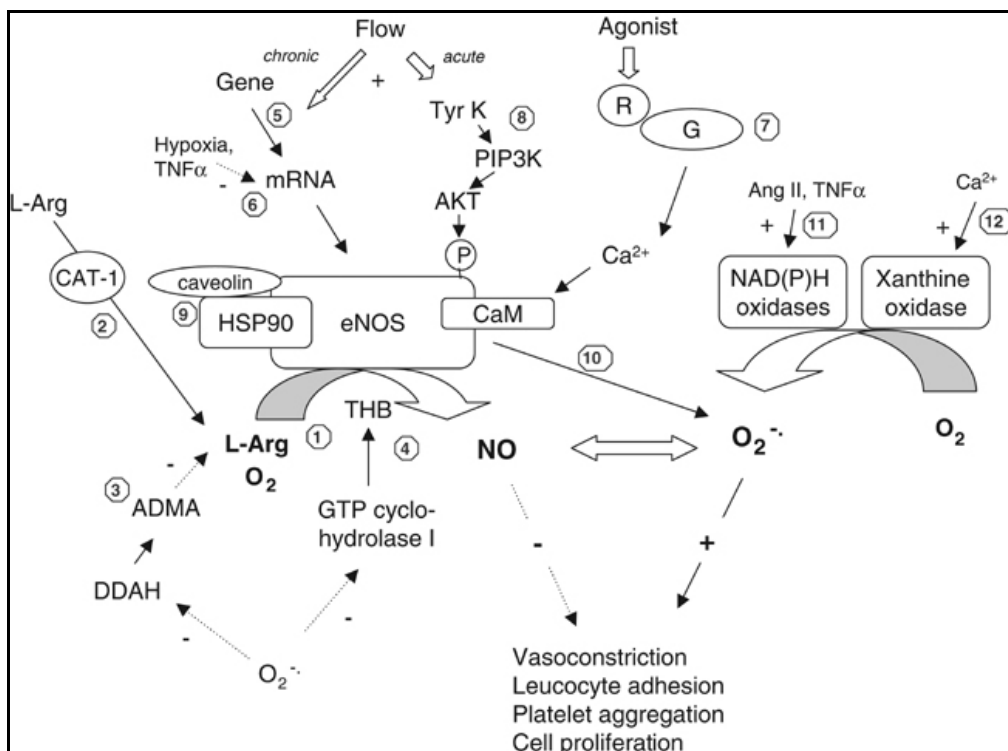


Figura N° 12. Incremento del estrés oxidativo y alteración de la presión arterial.

5. 3. Ácido úrico y obesidad:

Aunque la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular epidemiológicamente comprobado y aceptado, no hay estudios que puedan explicar su relación con los niveles séricos de ácido úrico. Debido diversos estudios que relacionan los niveles de hiperuricemia con los estados de obesidad **(58, 59)**, algunos investigadores han propuesto e intentado comprobar el rol de la leptina como posible regulador de los niveles séricos de ácido úrico; encontrándose resultados tanto positivos **(60)** como desalentadores **(61)**. Por lo tanto, todavía se considera que no existen los suficientes datos para poder aceptar ni rechazar que exista algún mecanismo molecular que asocie estos factores.

III. PARTE EXPERIMENTAL

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

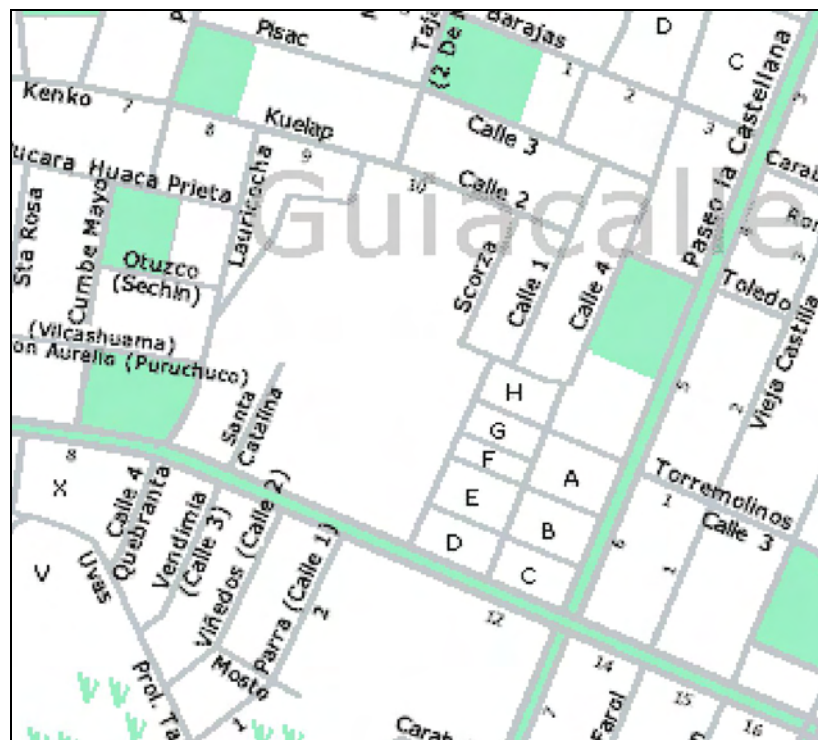
Para el objetivo del presente trabajo, se realizaron los siguientes análisis, en las poblaciones estudiadas:

1. Evaluación de la asociación del índice de masa corporal (IMC) con el índice de cintura-cadera (ICC).
2. Evaluación de los niveles y de la prevalencia de los factores de riesgo componentes del síndrome metabólico (obesidad, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, glucosa en ayunas elevada y colesterol HDL disminuido).
3. Evaluación de los niveles séricos de ácido úrico.
4. Evaluación de la prevalencia de Síndrome Metabólico.
5. Evaluación de la asociación entre prevalencia de Síndrome Metabólico y niveles séricos de ácido úrico.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Sujetos de Experimentación:

En el estudio participaron 98 adultos de ambos sexos, con edades mayores a 18 años, pertenecientes a una población que reside en los alrededores de la urbanización “Talana”, del distrito de Santiago de Surco – Lima. Los individuos fueron invitados a participar en la investigación a través de un comunicado de realización de una campaña de salud, que fue enviado a los hogares de la urbanización. En el comunicado se indicó que los individuos deberían presentarse la Av. Santa Catalina # 190, bajo condiciones de ayuno absoluto (12 horas previas a la toma de muestra) y de no haber realizado actividad física en el día programado de la toma de muestra (entre las 08:00 h y 11:00 horas del 23 de Marzo del 2008).



La determinación del tamaño de muestra se realizó bajo el diseño de encuesta basado en una muestra aleatoria simple, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_0 \cdot q_0}{d^2}$$

n: tamaño de muestra
Z α : nivel de confianza
p₀: estimación de prevalencia
q₀: (1 – estimación de prevalencia)
d: margen de error

Para la presente investigación se trabajó con un nivel de confianza del 95 %, una prevalencia estimada del 20 % y un margen de error del 10 %, obteniéndose un tamaño muestral de 61.44.

2.2. Toma de Muestra:

Se llenó una ficha de datos de cada persona estudiada, a los que se les asignó un número, con el cual se realizó los análisis correspondientes. (Ver Anexo I).

Las muestras sanguíneas de los pacientes fueron obtenidas mediante por extracción de la vena antecubital de acuerdo a los procedimientos establecidos por el “National Committee for Clinical Laboratory Standards” (NCCLS). De cada paciente se extrajo aproximadamente 5 mL de sangre sin anticoagulante previa asepsia, siendo recibidos en tubos de ensayo limpios y desinfectados. La sangre extraída se dejó reposar por 30 minutos para coagular y luego se centrifugó por 5 minutos a una velocidad de 4000 RPM, para separar el suero. Para evitar la generación de hemólisis, el suero se retiró con ayuda de pipetas Pasteur descartables y se colocaron en tubos para microcentrífuga con tapa. Estos fueron colocados en un recipiente hermético, a una temperatura entre 2° a 5° C, que luego se transportó al laboratorio de Biología Andina, donde las muestras fueron almacenadas a una temperatura aproximada de -4° C, hasta el momento del análisis. Para evitar confusiones durante el tratamiento y el análisis de las muestras, cada tubo de ensayo y tubo para microcentrífuga

utilizados, fueron rotulados con un número, el cual correspondió al número asignado a cada individuo en la ficha de datos.

2.3. Criterio para el diagnóstico del Síndrome Metabólico:

El diagnóstico del Síndrome Metabólico fue realizado de acuerdo al criterio del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (62), usando el índice de masa corporal (IMC) como una alternativa de la circunferencia de la cintura, la cual ha sido utilizada en estudios previos (63). De esta manera, el diagnóstico del Síndrome Metabólico se realizó por la presencia de 3 o más de los componentes descritos en la siguiente tabla:

Tabla IV. Diagnóstico del Síndrome Metabólico.

FACTOR DE RIESGO	NIVEL DE DIAGNÓSTICO
Índice de Masa Corporal	Mayor a 25 kg/m ²
Presión Arterial	Presión Arterial Sistólica: \geq a 130 mm Hg, Presión Arterial Diastólica: \geq a 85 mm Hg ó tratamiento antihipertensivo.
Triglicéridos	Niveles séricos: \geq a 150 mg / dL
HDL-Colesterol	Niveles séricos (hombres): $<$ a 40 mg / dL Niveles séricos (mujeres): $<$ a 50 mg / dL
Glucosa	Niveles séricos: \geq a 110 mg / dL ó tratamiento antidiabético.

2.3.a Determinaciones de los parámetros somatométricos:

a) Materiales:

- Balanza personal.
- Cinta métrica flexible.

b) Metodología de determinación del Índice de Masa Corporal (IMC):

Altura: Se realizó con ayuda de una cinta métrica pegada a la pared. La medición se realizó con la persona descalza, de pie, con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza recta. El individuo fue ubicado de espaldas a la cinta métrica, con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones la parte inferior de la pared. El resultado se expresó en metros (m).

Peso: Se utilizó una balanza personal de precisión con una resolución mayor a 150 kg. El resultado se expresó en kilogramos (kg).

La determinación del IMC, se realizó aplicando la siguiente fórmula matemática (64, 65):

$$\text{Índice de Masa Corporal} = \frac{\text{peso (en kilogramos)}}{\text{talla}^2 \text{ (en metros cuadrados)}}$$

c) Metodología de determinación del Índice Cintura – Cadera (ICC):

Cintura: Se realizó con ayuda de una cinta métrica flexible, inextensible, de 150 cm de largo. El individuo fue ubicado en bipedestación y en espiración. La medición se realizó en el punto medio entre el reborde costal y la cresta Iliaca (a la altura de la cicatriz umbilical). El resultado se expresó en centímetros (cm).

Cadera: Se realizó con ayuda de una cinta métrica flexible, inextensible, de 150 cm de largo. El individuo fue ubicado en bipedestación, con los glúteos relajados y los pies juntos. La medición se realizó a nivel de los trocánteres mayores, que en general coincide con la sínfisis pubiana. El resultado se expresó en centímetros (cm).

La determinación del ICC, se realizará aplicando la siguiente fórmula matemática (65, 66):

$$\text{Índice Cintura-Cadera} = \frac{\text{Circunferencia de la cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de la cadera (cm)}}$$

d) Criterio para el diagnóstico de obesidad abdominal:

Se determinó de acuerdo al criterio de la OMS. Se consideró obesidad abdómino-visceral, cuando se encuentren los siguientes valores:

- IMC: mayor o igual a 25.00 kg / m².
- ICC: mayor a 1.00 en hombres y mayor a 0.85 en mujeres.

2.3.b Determinación de triglicéridos:

a) Fundamento: Los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica, liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima Glicerolquinasa y posteriormente, el Glicerol 1-Fosfato es oxidado a Dihidroxiacetona Fosfato por la enzima Glicerol Fosfato Oxidasa, generándose Peróxido de Hidrógeno. Posteriormente en una reacción tipo Trinder, el Peróxido de Hidrógeno reacciona con la 4-Aminoantipirina y el Ácido 3,5-Diclorobencensulfónico para producir, por medio de la enzima Peroxidasa, un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra, midiéndose la absorbancia a 520 nm.

b) Materiales, Equipos y Reactivos:

- Reactivo: Triglicéridos GPO - PAP
- Solución standard de glicerol en solución estabilizada equivalente a 200 mg/dL de triglicéridos.
- Cronómetro
- Pipetas de 1 mL
- Micropipetas de 10 µL.
- Cubetas semi-micro descartables “Spectronic” USA.
- Espectrofotómetro (Coleman mod 6/20 Junior II)

c) Procedimiento:

El reactivo de trabajo se llevó a temperatura ambiente 20° a 25° C. Se preparó una batería de muestras en las cubetas semi-micro descartables, de la siguiente manera:

	Blanco	Standard	Muestra
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo de trabajo (mL)	1.00	1.00	1.00

Cada muestra se agitó por inmersión y se dejó reposar por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se midió las absorbancias, llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo, en un lapso menor a 30 minutos (tiempo en el que el color resultante es estable).

d) Cálculos:

$$\text{Triglicéridos (mg/dL)} = \frac{200 \text{ mg/dL} \times \text{Abs Muestra}}{\text{Abs Standard}}$$

Triglicéridos (mg/dL): Concentración de Triglicéridos en miligramos por decilitro de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

2.3.c Determinación de Glucosa:

a) Fundamento: La glucosa reacciona con el reactivo enzimático que contiene una mezcla de las enzimas: Glucosa Oxidasa (GOD) y Peroxidasa (POD). En la primera etapa la Glucosa es oxidada a Ac. Glucónico por la acción de la enzima GOD, liberándose como producto H_2O_2 , el cual en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el Ac. p-Hidroxibenzoico y 4-Aminoantipirina, produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm., en cantidad proporcional a la cantidad de Glucosa presente en la muestra.

b) Materiales, Equipos y Reactivos:

- Reactivo: Glucosa GOD - PAP.
- Solución standard de D-Glucosa en Ac. Benzoico saturado, equivalente a 150 mg/dL de Glucosa.
- Cronómetro

- Pipetas de 1 mL
- Micropipetas de 10 µL.
- Cubetas semi-micro descartables “Spectronic” USA.
- Espectrofotómetro (Coleman mod 6/20 Junior II)

c) Procedimiento:

El reactivo de trabajo se llevó a temperatura ambiente 20° a 25° C. Se preparó una batería de muestras en las cubetas semi-micro descartables, de la siguiente manera:

	Blanco	Standard	Muestra
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo de trabajo (mL)	1.00	1.00	1.00

Cada muestra se agitó por inmersión y se dejó reposar por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se midió las absorbancias, llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo, en un lapso menor a 30 minutos (tiempo en el que el color resultante es estable).

d) Cálculos:

$$\text{Glucosa (mg/dL)} = \frac{150 \text{ mg/dL} \times \text{Abs Muestra}}{\text{Abs Standard}}$$

Glucosa (mg/dL): Concentración de Glucosa en miligramos por decilitro de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

2.3.d **Determinación de Colesterol Total:**

a) Fundamento: El colesterol se determina por medio de las enzimas Colesterol Ester Hidrolasa y Colesterol Oxidasa. La primera libera el Colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose Peróxido de Hidrógeno, el cual en presencia de la enzima Peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.

b) Materiales, Equipos y Reactivos:

- Reactivo: Colesterol CHOD - PAP.
- Solución standard de Colesterol en solución acuosa estabilizada, equivalente a 200 mg/dL de Colesterol Total.
- Timer
- Pipetas de 1 mL
- Micropipetas de 10 µL.
- Cubetas semi-micro descartables “Spectronic” USA.
- Espectrofotómetro (Coleman mod 6/20 Junior II)

c) Procedimiento:

El reactivo de trabajo se llevó a temperatura ambiente 20° a 25° C. Se preparó una batería de muestras en las cubetas semi-micro descartables, de la siguiente manera:

	Blanco	Standard	Muestra
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo de trabajo (mL)	1.00	1.00	1.00

Cada muestra se agitó por inmersión y se dejó reposar por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se midió las absorbancias, llevando a cero el

espectrofotómetro con el blanco de reactivo, en un lapso menor a 30 minutos (tiempo en el que el color resultante es estable).

d) Cálculos:

$$\text{Colesterol Total (mg/dL)} = \frac{200 \text{ mg/dL} \times \text{Abs Muestra}}{\text{Abs Standard}}$$

Colesterol Total (mg/dL): Concentración de Colesterol Total en miligramos por decilitro de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

2.3.e **Determinación de Colesterol HDL:**

a) Fundamento: El colesterol es obtenido precipitando selectivamente las lipoproteínas LDL y VLDL, quedando el primero en solución. El Colesterol HDL en solución se determina por medio de las enzimas Colesterol Ester Hidrolasa y Colesterol Oxidasa. La primera libera el Colesterol de los ésteres de colesterol, y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose Peróxido de Hidrógeno, el cual en presencia de la enzima Peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm.

b) Materiales, Equipos y Reactivos:

- Reactivo precipitante: Ácido Fosfotúngstico (0.55 mMol) y Cloruro de Magnesio (25 mMol).
- Reactivo: Colesterol CHOD - PAP.
- Solución standard de Colesterol en solución acuosa estabilizada, equivalente a 200 mg/dL de Colesterol Total.
- Cronómetro

- Pipetas de 1 mL
- Micropipetas de 10 µL
- Cubetas semi-micro descartables “Spectronic” USA.
- Espectrofotómetro (Coleman mod 6/20 Junior II)
- Agitador mecánico

c) Procedimiento:

Se colocó, en un tubo para microcentrífuga, 1 mL de reactivo precipitante y 0.4 mL de muestra. Se mezcló con ayuda del agitador mecánico y se dejó reposar por 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se centrifugó por 3 minutos a 10 000 rpm.

Se llevó, el reactivo Colesterol CHOD – PAP, a temperatura ambiente (20° a 25° C). Se preparó una batería de muestras en las cubetas semi-micro descartables, de la siguiente manera:

	Blanco	Standard	Muestra
Muestra (mL)	-	-	0.01
Standard (mL)	-	0.01	-
Reactivo de trabajo (mL)	1.00	1.00	1.00

Cada muestra se agitó por inmersión y se dejó reposar por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se midió las absorbancias, llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo, en un lapso menor a 30 minutos (tiempo en el que el color resultante es estable).

d) Cálculos:

$$\text{Colesterol HDL (mg/dL)} = \frac{76 \text{ mg/dL} \times \text{Abs Muestra}}{\text{Abs Standard}}$$

Colesterol HDL(mg/dL): Concentración de Colesterol HDL en miligramos decilitro de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

$$\text{LDL-Col (mg/dL)} = \text{Col.-Total (mg/dL)} - \frac{\text{HDL (mg/dL)} - \text{Trig (mg/dL)}}{5}$$

LDL-Col (mg/dL): Concentración de Colesterol LDL en miligramos por decilitro de suero humano.

Col.-Total (mg/dL): Concentración de Colesterol Total en miligramos por decilitro de suero humano.

HDL-Col (mg/dL): Concentración de Colesterol HDL en miligramos por decilitro de suero humano.

Trig (mg/dL): Concentración de Triglicéridos en miligramos por decilitro de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

2.4 Determinación de Ácido Úrico:

- a) Fundamento: El Ácido Úrico es oxidado por la enzima específica Uricasa, generándose Alantoína y H₂O₂. Éste último en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el Ac. 3-Dimetilaminobenzoico y 4-AAP, produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 555 nm, en cantidad proporcional a la cantidad de Ácido Úrico presente en la muestra.
- b) Materiales, Equipos y Reactivos:
- Reactivo: Ácido Úrico - Trinder
 - Solución standard de Ácido Úrico en solución estabilizada, equivalente a 10 mg % de Ácido Úrico.
 - Cronómetro
 - Pipetas de 1 mL

- Micropipetas de 10 µL.
- Cubetas semi-micro descartables “Spectronic” USA.
- Espectrofotómetro (Coleman mod 6/20 Junior II)

c) Procedimiento:

El reactivo de trabajo se llevó a temperatura ambiente 20° a 25° C. Se preparó una batería de muestras en las cubetas semi-micro descartables, de la siguiente manera:

	Blanco	Standard	Muestra
Muestra (mL)	-	-	0.025
Standard (mL)	-	0.025	-
Reactivo de trabajo (mL)	1.00	1.00	1.00

Cada muestra se agitó por inmersión y se dejó reposar por 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se midió las absorbancias, llevando a cero el espectrofotómetro con el blanco de reactivo, en un lapso menor a 30 minutos (tiempo en el que el color resultante es estable).

d) Cálculos:

$$\text{Ácido Úrico (mg \%)} = \frac{10 \text{ mg/dL} \times \text{Abs Muestra}}{\text{Abs Standard}}$$

Ácido Úrico (mg %): Concentración de Acido Úrico en miligramos % de suero humano.

Abs Muestra: Absorbancia de la muestra

Abs Standard: Absorbancia del Standard

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

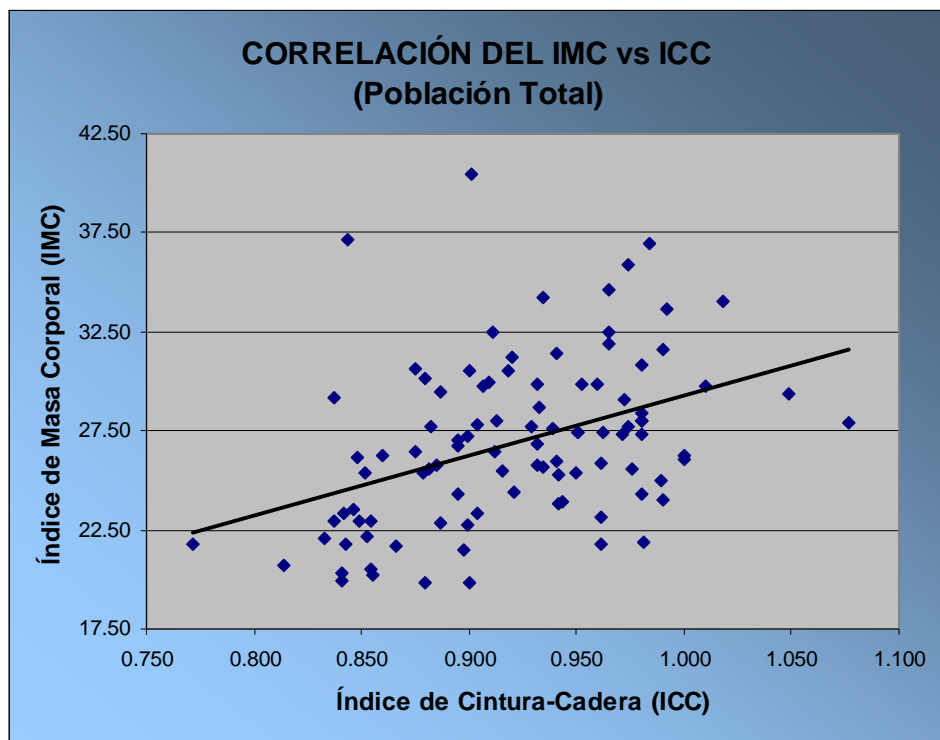
Para el objetivo del presente trabajo, se realizaron los siguientes análisis estadísticos, en cada población estudiada:

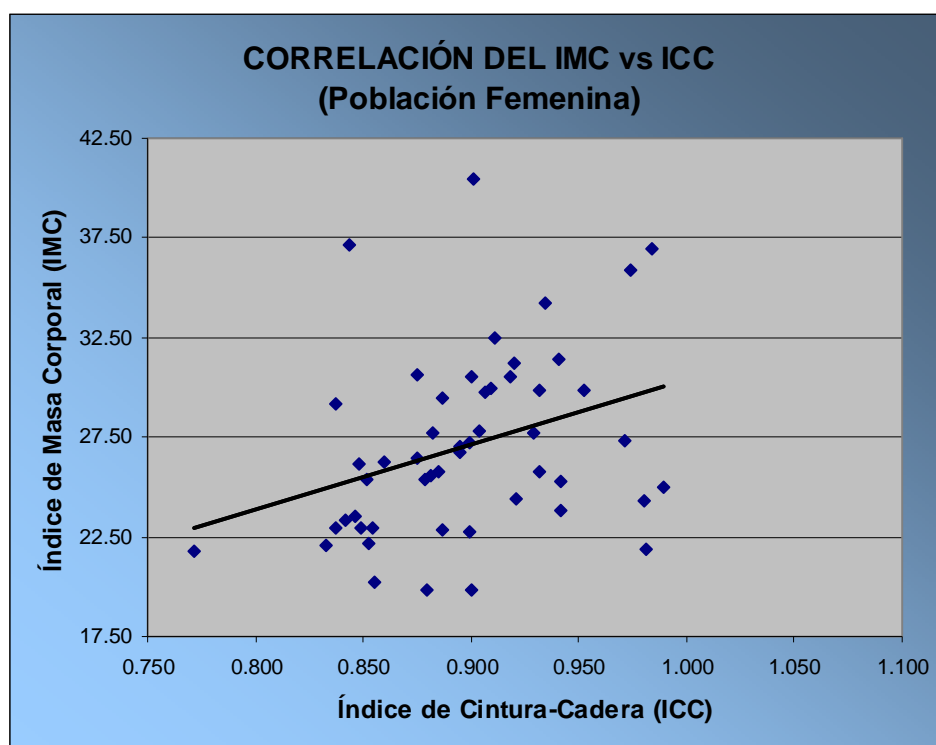
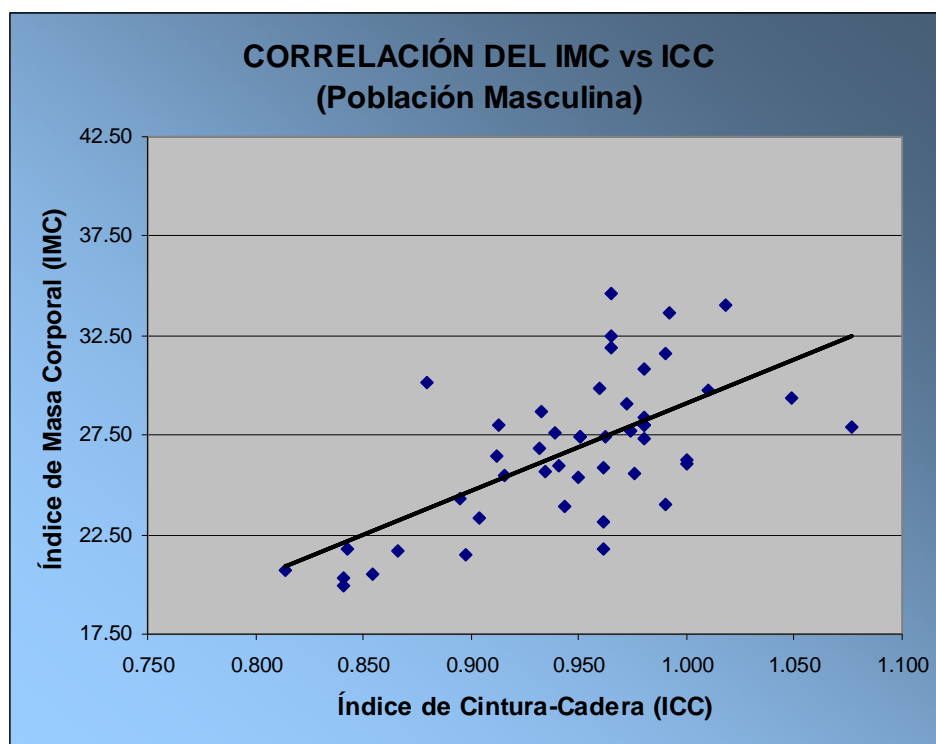
1. Análisis de correlación de los valores del índice de masa corporal (IMC) con los valores del índice de cintura-cadera (ICC).
2. Prueba de T de student para comparación de medias de los factores de riesgo cualitativos del síndrome metabólico, entre las poblaciones femenina y masculina.
3. Prueba de jí-cuadrado para comparación de prevalencias de cada factor de riesgo entre las poblaciones femenina y masculina.
4. Prueba de T de student para comparación de medias de ácido úrico entre las poblaciones femenina y masculina.
5. Prueba de jí-cuadrado para comparación de prevalencias de síndrome metabólico entre las poblaciones femenina y masculina.
6. Prueba de T de student para comparación de medias de ácido úrico entre pacientes con o sin Síndrome Metabólico.
7. Análisis de correlación biseral puntual para comparación de niveles de ácido úrico con presencia o ausencia de Síndrome Metabólico.
8. Prueba de jí-cuadrado para comparación de niveles de ácido úrico sérico con presencia o ausencia de Síndrome Metabólico.

IV. RESULTADOS

I. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) CON EL ÍNDICE DE CINTURA-CADERA (ICC):

Al evaluar el nivel de asociación del IMC con el ICC en la población total, se encontró que existe una correlación moderada positiva y significativa ($r = 0.406$, $p > 0.05$). Sin embargo, al comparar los niveles de asociación de estos parámetros entre la población masculina y la población femenina, se observa que el nivel de asociación de la población masculina es mas fuerte ($r = 0.645$) que en el de la población femenina ($r = 0.332$).





II. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES Y DE LA PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO:

En el análisis de los factores de riesgo del síndrome metabólico, se consideró al IMC, la Glucosa, los triglicéridos y el HDL-Colesterol como parámetros cuantitativos (o continuos) y a la presión arterial como parámetro dicotómico; debido a que, en la población estudiada, ningún paciente reportó seguir tratamiento medicamentoso antidiabético, de control de niveles de triglicéridos o de control de niveles de colesterol, mientras que sí se presentaron algunos pacientes que reportaron tomar medicamentos antihipertensivos.

Se evaluó los datos obtenidos de cada uno de los parámetros continuos en la población total, observándose una alta desviación estándar en los niveles de triglicéridos ($RSD = 124.96$), una moderada desviación estándar en los niveles de glucosa ($RSD = 27.12$) y en los niveles de HDL-colesterol ($RSD = 12.79$), y una desviación estándar baja en los niveles de IMC ($RSD = 4.20$). Los resultados obtenidos de los parámetros evaluados son los siguientes.

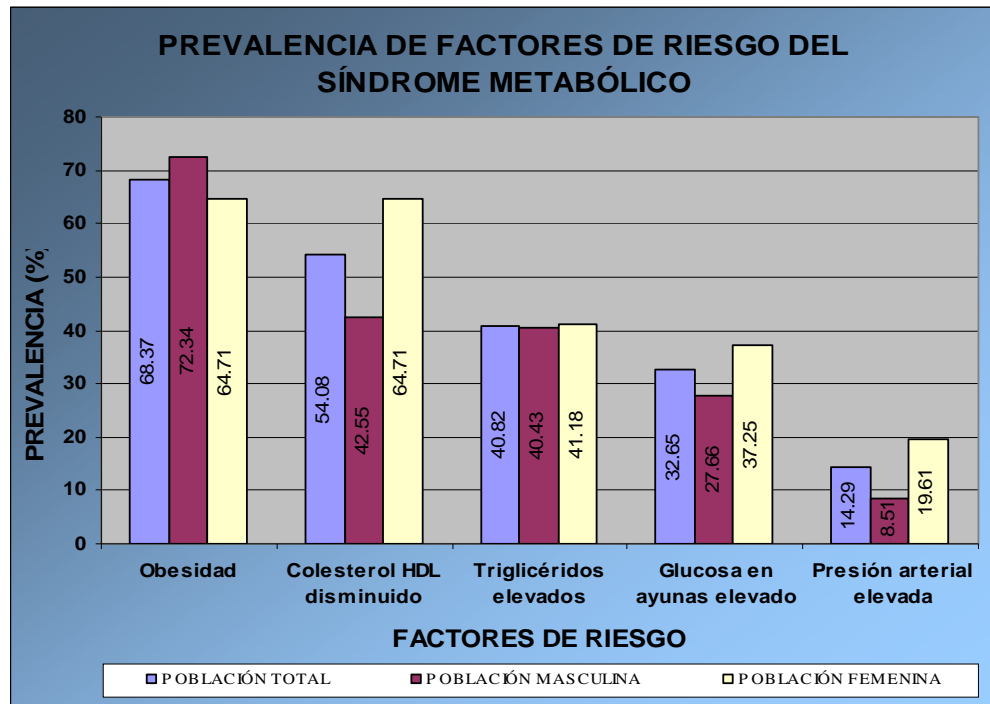
Factores de riesgo cuantitativos o continuos, componentes del Síndrome Metabólico (SM)			
PARÁMETROS	N	Media	Desviación Estándar
IMC	98	26.92	4.20
Glucosa	98	102.82	27.12
Triglicéridos	98	163.99	124.46
HDL-Colesterol	98	44.64	12.79

Se dividió las poblaciones de acuerdo al sexo y se comparó sus medias en cada uno de los factores de riesgo cuantitativos componentes del síndrome metabólico. Al evaluar los resultados se encontró que no existe diferencia

significativa entre las medias de las poblaciones evaluadas, tal como se indica en el siguiente cuadro.

PARÁMETROS	Comparación de medias de factores de riesgo cualitativos del síndrome metabólico (SM), según sexo.				
	Sexo	N	Media	Desviación Estándar	P
IMC	Femenino	51	27.05	4.62	0.73
	Masculino	47	26.76	3.73	
Glucosa	Femenino	51	105.84	33.46	0.25
	Masculino	47	99.54	17.67	
Triglicéridos	Femenino	51	146.42	86.39	0.14
	Masculino	47	183.05	154.40	
HDL-Colesterol	Femenino	51	45.17	12.35	0.60
	Masculino	47	44.06	13.36	

Al evaluar la prevalencia de factores de riesgo del síndrome metabólico en la población total estudiada, se observó que la obesidad es el factor de riesgo con mayor prevalencia (68.37 %), seguido del colesterol HDL disminuido (54.08 %), el nivel de triglicéridos elevados (40.82 %), la glucosa en ayunas elevada (32.65 %) y finalmente, la presión arterial elevada (14.29 %). Además se observó que, tanto la población de varones como la de mujeres, mantienen el mismo orden de prevalencia respecto a los factores de riesgo evaluados.



Asimismo, se comparó la prevalencia de cada factor de riesgo entre las poblaciones masculina y femenina, obteniéndose los siguientes resultados:

COMPARACIÓN DE PREVALENCIA DE OBESIDAD ENTRE LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA.						
IMC	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
RIESGO	33	64.71	34	72.34	67	68.37
NORMAL	18	35.29	13	27.66	31	31.63
TOTAL	51	100.00	47	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 0.65 P = 0.41 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					

COMPARACIÓN DE PREVALENCIA DE NIVELES DE GLUCOSA ELEVADA EN AYUNAS ENTRE LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA.						
GLUCOSA	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
RIESGO	19	37.25	13	27.66	32	32.65
NORMAL	32	62.75	34	72.34	66	67.35
TOTAL	51	100.00	47	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 1.02 P = 0.31 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					

COMPARACIÓN DE PREVALENCIA DE NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS, ENTRE LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA.						
TRIGLICÉRIDOS	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
RIESGO	21	41.18	19	40.43	40	40.82
NORMAL	30	58.82	28	59.57	58	59.18
TOTAL	51	100.00	47	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 0.006 P = 0.94 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					

COMPARACIÓN DE PREVALENCIA DE NIVELES DE HDL-COLESTEROL DISMINUIDOS ENTRE LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA.						
SEXO	HDL-COLESTEROL				TOTAL	
	RIESGO		NORMAL			
	N	%	N	%	N	%
FEMENINO	33	62.26	18	40.00	51	52.04
MASCULINO	20	37.74	27	60.00	47	47.96
TOTAL	53	100.00	45	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 4.83 P = 0.02 < 0.05 Existe relación estadísticamente significativa. OR = 2.45 (1.09, 5.59) al 95 % La población femenina tiene 2.45 más opción de tener HDL-Colesterol en riesgo que la población masculina.					

COMPARACIÓN DE PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL, ENTRE LAS POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA.						
PRESIÓN ARTERIAL	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
RIESGO	10	19.61	4	8.51	14	14.29
NORMAL	41	80.39	43	91.49	84	85.71
TOTAL	51	100.00	47	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 2.46 P = 0.11 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					

III. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO:

Se evaluaron los niveles de ácido úrico sérico en la población estudiada encontrándose los siguientes resultados:

Niveles de ácido úrico sérico en la población total			
PARÁMETRO	N	Media	Desviación Estándar
Ácido Úrico Sérico	98	4.49	1.44

Se dividió las poblaciones de acuerdo al sexo y se comparó las medias de ácido úrico sérico de cada población. Al evaluar los resultados se encontró diferencia significativa entre las medias de las poblaciones evaluadas, tal como se indica en el siguiente cuadro.

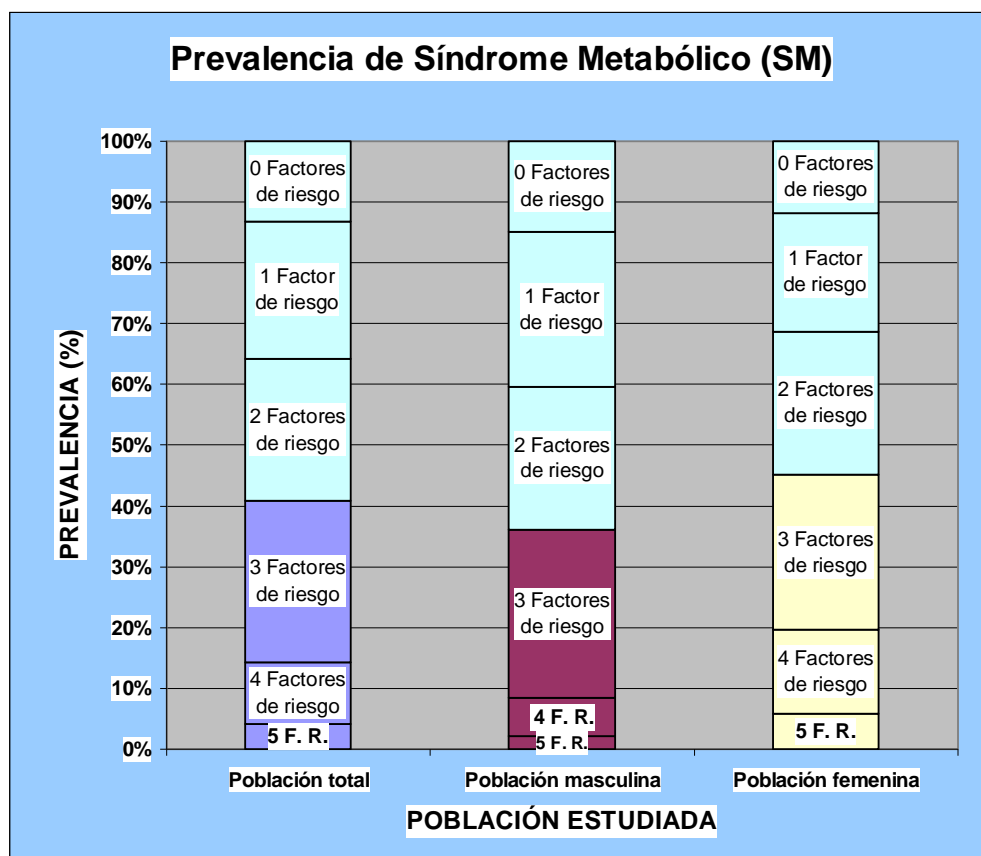
PARÁMETRO	Comparación de medias de ácido úrico sérico, según sexo.				
	Sexo	N	Media	RSD	p
Ácido Úrico Sérico	Femenino	51	3.73	1.07	0.00
	Masculino	47	5.31	1.35	

Si bien es cierto la desviación estándar de los niveles séricos de ácido úrico es relativamente baja ($RSD = 1.44$), existen valores muy extremos que alteran su distribución, haciendo que exista mucha diferencia entre la media y la mediana (principales medidas de tendencia central). Asimismo, teniendo en cuenta que existe una diferencia significativa de acuerdo al sexo, cada población estudiada fue dividida en terciles, para poder ser utilizados en las evaluaciones de tipo correlacionales.

NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO DIVIDIDO EN TERCILES							
ACIDO URICO	PROMEDIO	1° NIVEL		2° NIVEL		3° NIVEL	
POBLACIÓN TOTAL	4.487	2.1	3.7	3.8	4.7	4.8	10.1
POBLACIÓN MASCULINA	5.308	2.4	4.5	4.6	5.5	5.6	10.1
POBLACIÓN FEMENINA	3.731	2.1	3.1	3.2	3.9	4.0	7.3

IV. EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO (SM):

Al evaluar la prevalencia de Síndrome Metabólico en la población estudiada, se encontró que en la población total el SM está presente en un 40.82 %. Asimismo, se observó que la prevalencia de SM es menor en la población masculina (36.17 %) que en la población femenina (45.10 %).



Asimismo, se comparó la prevalencia de síndrome metabólico entre las poblaciones masculina y femenina, obteniéndose los siguientes resultados:

Síndrome Metabólico	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
RIESGO	23	45.10	17	36.17	40	40.82
NORMAL	28	54.90	30	63.83	58	59.18
TOTAL	51	100.00	47	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 0.80 P = 0.36 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					

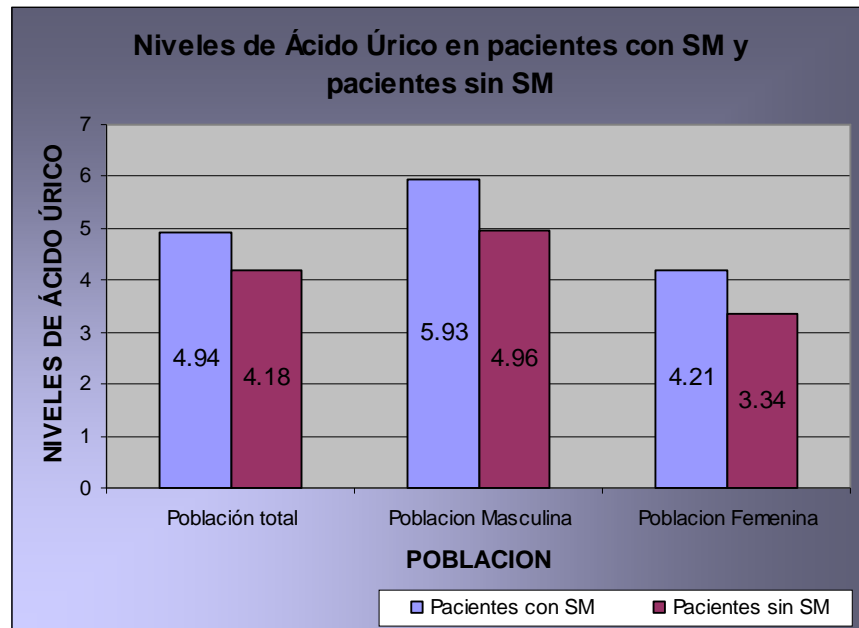
IV. ASOCIACIÓN ENTRE PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO:

Para evaluar la asociación de síndrome metabólico con ácido úrico sérico se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

IV.1 Comparación de medias de ácido úrico entre pacientes con síndrome metabólico y pacientes sin síndrome metabólico:

Se utilizó la prueba de T de student para la comparación de medias de ácido úrico sérico entre las poblaciones con síndrome metabólico y las poblaciones sin síndrome metabólico. La comparación se realizó tanto en la población total, así como en las poblaciones masculina y femenina.

POBLACIÓN	Comparación de medias de Ácido Úrico (AU) entre pacientes con SM y pacientes sin SM					
	SM	N	Media de Ácido Úrico	Desviación Estándar	T	P
Total	Si	40	4.94	1.63	2.64	0.01
	No	58	4.18	1.22		
Masculina	Si	17	5.93	1.68	3.01	0.016
	No	30	4.96	0.99		
Femenina	Si	23	4.21	1.16	3.11	0.003
	No	28	3.34	0.82		



De los resultados obtenidos se demostró que, tanto en la población total como en la población masculina y femenina, los promedios de los niveles séricos de ácido úrico son significativamente mayores en los pacientes con síndrome metabólico que en los pacientes sin síndrome metabólico.

IV.2 Comparación de los niveles séricos de ácido úrico con la presencia o ausencia de síndrome metabólico (variable continua vs. variable dicotómica):

Se realizó la prueba de determinación del coeficiente de correlación biseral puntual, que mide la relación lineal entre dos variables y que se diferencia de la correlación de Pearson, en que una de las variables utiliza valores medidos a nivel de una escala nominal con solo dos valores (categoría dicotómica y ordinal) mientras que la segunda se expresa a nivel de escala de intervalo/razón. La fórmula clásica suele expresarse de la siguiente manera:

$$r_{bp} = \frac{MediaX1 - MediaX0}{Sx} \sqrt{\frac{n1xn2}{n^2 - n}}$$

La determinación de este coeficiente de correlación se realizó tanto en la población total, así como en las poblaciones masculina y femenina, obteniéndose los siguientes resultados:

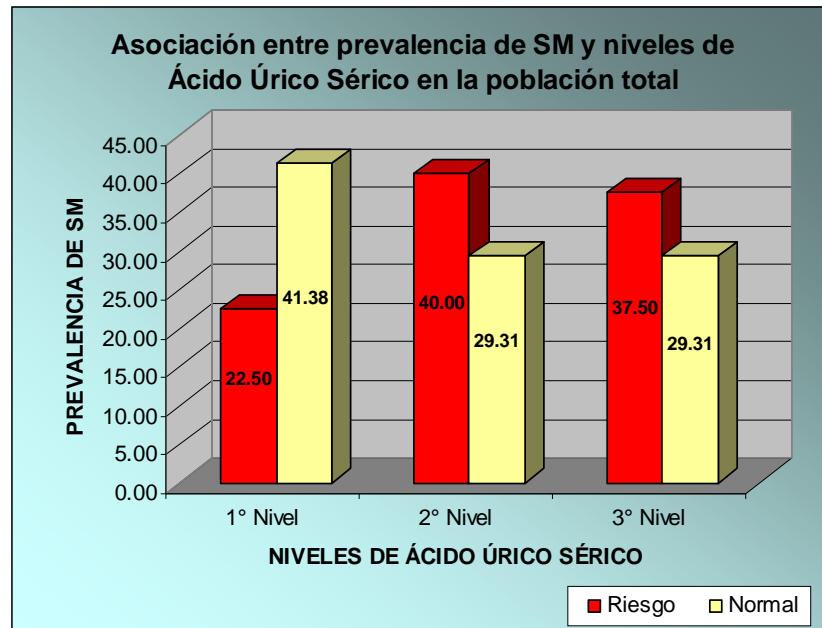
DETERMINACIÓN DEL COEFICIENTE BISERAL PUNTUAL EN LAS POBLACIONES ESTUDIADAS							
POBLACIÓN	Media X1	Media X0	Sx	n	n1	n2	r_{bp}
TOTAL	4.94	4.18	1.44	98	40	58	0.26
MASCULINA	5.93	4.96	1.44	98	17	30	0.16
FEMENINA	4.21	3.34	1.44	98	23	28	0.21

De los resultados obtenidos se demostró que, en las poblaciones estudiadas, existe un nivel de correlación bajo, debido a que la correlación perfecta es el valor 1, y la ausencia total de correlación es el valor 0.

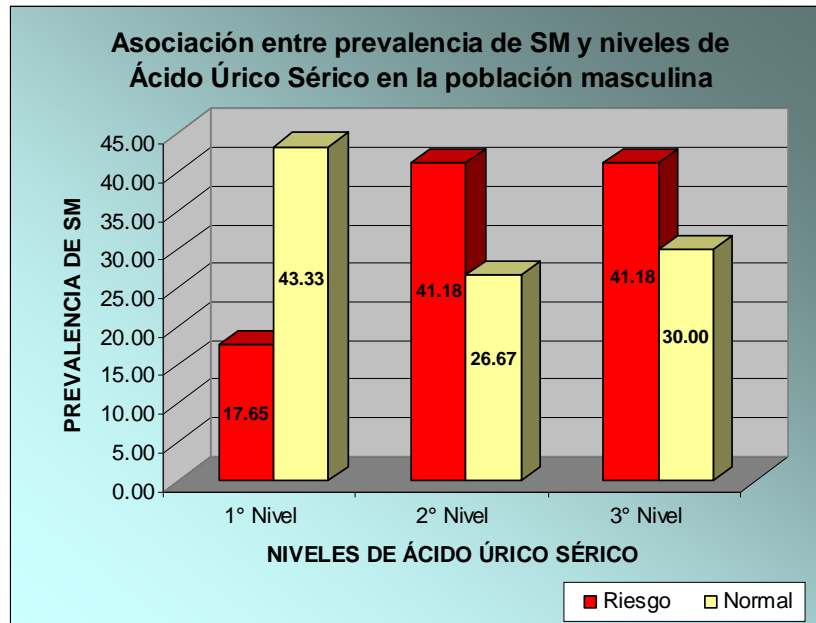
IV.3 Evaluación de la presencia o ausencia de relación estadística entre los niveles séricos de ácido úrico con la prevalencia de síndrome metabólico:

Se evaluó la relación estadística entre los niveles séricos de Ácido Úrico con la prevalencia de síndrome metabólico, mediante la prueba de ji-cuadrado en las poblaciones estudiadas (población total, población masculina y población femenina). Para poder realizar esta prueba estadística, los niveles de ácido úrico fueron categorizados en terciles.

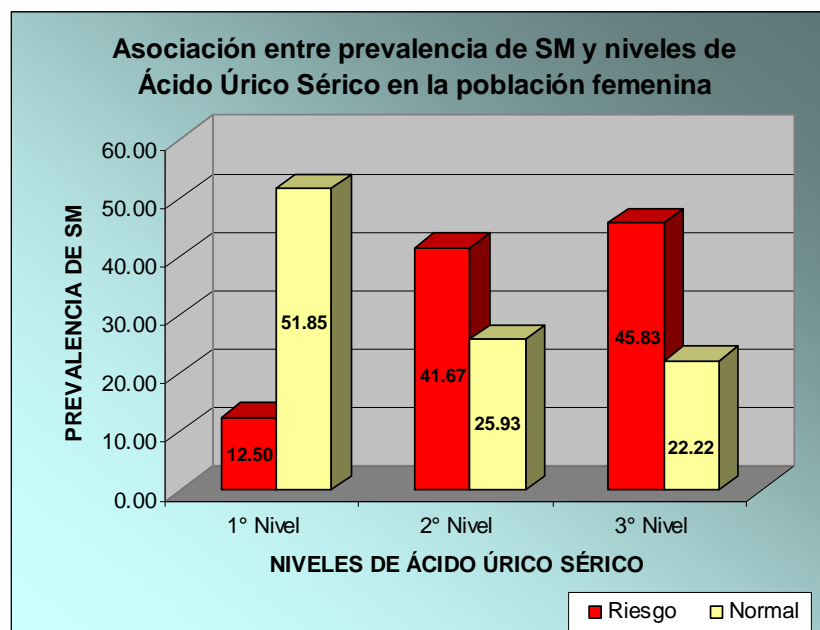
Los resultados con los niveles de ácido úrico categorizado en terciles fueron los siguientes:



RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO (CATEGORIZADO EN TERCILES) Y PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO, EN LA POBLACIÓN TOTAL						
NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO	SÍNDROME METABÓLICO				TOTAL	
	RIESGO		NORMAL			
	N	%	N	%	N	%
1º NIVEL	9	22.50	24	41.38	33	33.67
2º NIVEL	16	40.00	17	29.31	33	33.67
3º NIVEL	15	37.50	17	29.31	32	32.65
TOTAL	40	100.00	58	100.00	98	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 3.79 p = 0.15 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					



RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO (CATEGORIZADO EN TERCILES) Y PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO, EN LA POBLACIÓN MASCULINA						
NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO	SÍNDROME METABÓLICO				TOTAL	
	RIESGO		NORMAL			
	N	%	N	%	N	%
1º NIVEL	3	17.65	13	43.33	16	34.04
2º NIVEL	7	41.18	8	26.67	15	31.91
3º NIVEL	7	41.18	9	30.00	16	34.04
TOTAL	17	100.00	30	100.00	47	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 3.20 p = 0.20 > 0.05 No existe relación estadísticamente significativa.					



RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO (CATEGORIZADO EN TERCILES) Y PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO, EN LA POBLACIÓN FEMENINA						
NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO	SÍNDROME METABÓLICO				TOTAL	
	RIESGO		NORMAL			
	N	%	N	%	N	%
1º NIVEL	3	12.50	14	51.85	17	33.33
2º NIVEL	10	41.67	7	25.93	17	33.33
3º NIVEL	11	45.83	6	22.22	17	33.33
TOTAL	24	100.00	27	100.00	51	100.00
Resultado:	Chi cuadrado: 8.97 p = 0.011 < 0.05 Existe relación estadísticamente significativa.					

De los resultados obtenidos se determinó que para la población total y la población masculina, la prevalencia de síndrome metabólico no reveló un incremento gradual de acuerdo a los niveles de ácido úrico sérico. Sin embargo en la población femenina sí se encontró correlación entre los parámetros estudiados.

Asimismo, en las tres poblaciones estudiadas se observaron que el 2° y el 3° nivel de ácido úrico presentaron prevalencias de SM muy similares (40.00 % y 37.50 % respectivamente en la población total; 41.18 % y 41.18 % respectivamente en la población masculina; y 41.67 y 45.83 % respectivamente en la población femenina), pero que presentaban gran diferencia con el 1° nivel. Por lo tanto, se realizaron análisis de correlación (utilizando la prueba de ji-cuadrado) entre los niveles de cada población estudiada, obteniéndose resultados significativos solo en la población femenina.

POBLACIÓN EVALUADA	NIVELES CORRELACIONADOS					
	1° Nivel / 2° Nivel		1° Nivel / 3° Nivel		2° Nivel / 3° Nivel	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Población Total	3.155	0.076	2.680	0.102	0.017	0.897
Población Masculina	2.761	0.097	2.327	0.127	0.027	0.870
Población Femenina	6.103	0.013	7.771	0.005	0.125	0.724

V. DISCUSIONES

En la actualidad se considera que las enfermedades cardiovasculares (ECV) tienen una patogenia aún no totalmente bien conocida, en las que intervienen múltiples factores. Tras la publicación del primer informe del estudio de Framingham se han ido identificando estos diversos factores, denominados desde entonces factores de riesgo cardiovascular; diferenciándose de aquellas enfermedades en las que un solo factor es la causa de la enfermedad. Asimismo, es importante considerar que el término “Factor de Riesgo” no implica causalidad, sino más bien indica ser una serie de características biológicas o conductas que aumentan la probabilidad de padecer una ECV o morir por esa causa. En ese sentido, la ausencia de factores de riesgo cardiovascular no anula la probabilidad de desarrollar ECV y su presencia tampoco la garantiza.

La importancia del hecho que las enfermedades cardiovasculares se hayan generalizado en todos los estratos sociales y en todos los países (incluidos los menos desarrollados), que es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial y además, que entre el 25 % y el 40 % de pacientes que padecen de ECV no tienen ninguno de los principales factores de riesgo conocidos, deja en evidencia el amplísimo campo de investigación por cubrir en el conocimiento en la etiología de esta importante enfermedad. Asimismo, nos demuestra la importancia de la búsqueda de nuevos factores de riesgo y de la comprobación científica de estos, así como de los ya conocidos.

A pesar que en nuestro país se han reportado diversas investigaciones epidemiológicas de factores de riesgo coronario, la mayoría de ellas han sido realizadas de manera aislada y con metodología diversa, que hace difícil su comparación con la presente investigación. Por este motivo, para evaluar cada parámetro se han considerado estudios independientes y que tengan metodologías similares.

Respecto al análisis realizado de los factores de riesgo componentes del síndrome metabólico, es importante resaltar que en la población estudiada, los niveles y prevalencias son generalmente altos. Asimismo, se observó que si bien no hubo diferencia estadísticamente significativa en los factores de riesgo cuantitativos, la mayoría de los resultados obtenidos fueron mayores para la población femenina (excepto en los niveles de triglicéridos). En el caso de la evaluación de prevalencias, aunque solo se observó diferencia significativa en el parámetro colesterol HDL, la mayoría de los resultados fueron mayores para la población femenina (excepto en el parámetro obesidad).

Si bien es cierto se utilizó el criterio de la NCEP ATP III en el diagnóstico del síndrome metabólico, el criterio utilizado en el presente trabajo para evaluar la obesidad, fue el IMC (criterio utilizado en estudios similares) en reemplazo de la circunferencia abdominal (63). En la actualidad existe gran controversia respecto a cual es la medida más fiable para la definición del factor de riesgo obesidad. Debido a que en diversos estudios epidemiológicos se ha demostrado que la obesidad central se encuentra muy relacionada con el desarrollo de diabetes, hipertensión y enfermedades vasculares cardíacas y cerebrales, se han estudiado diversos marcadores de obesidad, siendo en la actualidad los más importantes el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal (CA) y el índice cintura-cadera (ICC). A pesar que el IMC es considerado el marcador estándar de obesidad, existen varios estudios (67, 68) en los que se demuestra que los otros marcadores son más sensibles en el diagnóstico de éste factor de riesgo, debido a que tiene el defecto de no ser capaz de determinar la obesidad central. Sin embargo, en países con poblaciones de características físicas muy variables (como el nuestro), es mejor utilizar indicadores que permitan relacionar la mayor parte de las variables antropométricas, como lo son el IMC y el índice cintura-talla (ICT).

Los resultados obtenidos del análisis de asociación entre el IMC y el ICC nos indican que no se puede afirmar la existencia de correlación entre estos dos marcadores de obesidad debido a que el valor de correlación en la población total es moderada positiva ($r = 0.406$). Por otro lado, la evidencia de una correlación más fuerte en la población masculina ($r = 0.645$) respecto a la población femenina ($r = 0.332$), contradice las referencias que indican que el ICC es el mejor marcador de obesidad en las mujeres. Sin embargo, esto se explica debido a que las edades de la población evaluada comprendieron desde los 19 hasta los 90 años (en mujeres desde los 19 hasta los 89 años) por lo que el grupo de los pacientes del sexo femenino de mayor edad presentaba el característico aumento simultáneo de las medidas de cintura y cadera, propio de su género, a diferencia del grupo de pacientes del sexo femenino de edades menores.

La alta prevalencia de obesidad en la población total evaluada (68.37 %), el promedio de IMC por encima de los valores normales (26.92 kg/m^2), así como la similitud con otros estudios realizados en poblaciones urbanas de nuestro país **(69, 70)**, nos demuestra que nuestra población también es partícipe de la actual tendencia al incremento mundial de este factor de riesgo. Otro punto importante a considerar es que se observó que la prevalencia de obesidad es mayor en la población masculina y no en la población femenina, sin embargo el promedio de IMC sigue siendo mayor en las mujeres (27.05 kg/m^2), respecto de los hombres (26.76 kg/m^2).

El segundo y tercer factor de riesgo con mayor prevalencia encontrado fue la hipocolesterolemia HDL y la hipertrigliceridemia, respectivamente. Estos datos concuerdan con otros resultados realizados en zonas urbanas de nuestro país, como el estudio de Soto **(70)** en Lambayeque (hipertrigliceridemia: 43.4 %; hipocolesterolemia: 56.3 %) y el estudio de Rodríguez **(69)** en Chepén (hipertrigliceridemia: 41.4 %). La prevalencia fue mayor en ambos casos para la población femenina, sin embargo solo la hipocolesterolemia HDL fue

estadísticamente significativa entre ambos géneros. Un punto importante a considerar es que, si bien las prevalencias de triglicéridos elevados fueron muy similares en ambos sexos (hombres: 40.43 %; mujeres: 41.18 %), los promedios encontrados fueron mucho mayores en hombres (183.05 mg/dL) que en mujeres (146.42 mg/dL). Esto último se explica por la existencia de varios pacientes con niveles de triglicéridos muy por encima de los valores normales, generando una gran variabilidad de resultados y una alta desviación estándar (RSD = 154.40 en varones; RSD = 86.39 en mujeres).

En la evaluación de los niveles de glucosa aumentada en ayunas, las escasas investigaciones realizadas y la poca información que estas brindan, hizo difícil su comparación con el presente estudio. Sin embargo es interesante recalcar que el promedio obtenido (102.82 mg/dL) es considerablemente elevado debido a que, en algunos casos, los valores por encima de 100 mg/dL ya son considerados como glucosa aumentada en ayunas (**71**). Otro dato importante observado es que la prevalencia de este factor de riesgo (32,65 % para la población total) es bastante más elevada que los resultados de prevalencia obtenidos en investigaciones similares previamente realizadas. Sin embargo, hay que considerar que en la mayoría de éstas investigaciones el factor de riesgo reportado es la diabetes mellitus ó la intolerancia a la glucosa (**69, 70**), mas no la glucosa aumentada en ayunas. En ese sentido, el estudio más adecuado para realizar la comparación de la prevalencia de este factor de riesgo es el estudio de Alayon (**72**) realizada en la ciudad de Cartagena de Indias – Colombia. En este estudio se reporta una prevalencia del 18,5 %, la cual sigue siendo mucho menor a lo encontrado en el presente estudio.

El factor de riesgo en donde se observó la menor prevalencia fue la hipertensión arterial. Los resultados obtenidos (14.9 %), fueron menores a los de estudios previos realizados en poblaciones de características similares a las seleccionadas para el presente estudio (**70, 71, 73**). Esto se explica debido a que en nuestro país, la hipertensión arterial es un factor de riesgo que no ha demostrado tener

un patrón de presentación ni de correlación alguna, respecto a variables demográficas. Asimismo, es importante considerar que, debido al diseño experimental, en ninguno de los estudios realizados se utilizó la metodología adecuada para determinar hipertensión arterial, la cual debiera ser mediante un seguimiento continuo del paciente en un período de tiempo mínimo de 3 semanas.

Para el caso de los niveles de ácido úrico sérico, los resultados obtenidos en la población estudiada (población total: 4.49 mg/dL; población femenina: 3.73 mg/dL; población masculina: 5.31 mg/dL), se encontraron dentro de los rangos clínicos establecidos como normales (3.0 mg/dL a 7.0 mg/dL). Asimismo, se observó que la población masculina presenta niveles significativamente mayores que la población femenina; lo cual concuerda con las referencias bibliográficas existentes **(63)**. Por otro lado, es importante considerar que los resultados encontrados de ácido úrico sérico fueron menores a los reportados en otros estudios de similar metodología **(63, 74, 75)**, sin embargo no existe mucha diferencia con los resultados reportados en el estudio de Villarán y col. **(76)**, realizado en la localidad de Ilo, en una población de características muy similares al de la presente investigación.

Debido a la alta prevalencia encontrada en cada uno de los factores de riesgo evaluados, la prevalencia del Síndrome Metabólico en la población estudiada ha sido también, elevada. Los resultados obtenidos (40.82 % en la población total; 36.17 % en la población masculina; y 45.10 % en la población femenina), casi duplican los porcentajes de prevalencias reportadas en algunos estudios realizados en países desarrollados **(63, 77)**, asemejándose más a algunos estudios realizados en países en vías de desarrollo, como el nuestro **(70, 82)**. Estos datos observados nos confirman que, en la actualidad, los estilos de vida tradicionales también han sido adoptados en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Aunque en el análisis estadístico no se evidenció diferencia significativa al comparar las prevalencias de ambos sexos, si se observó que es mayor para la población femenina, lo cual concuerda con otros estudios realizados (78). Esto se debe principalmente a que el segundo factor de riesgo mas prevalente en la población evaluada (el HDL-Colesterol) es significativamente mayor en éste género, marcando la diferencia hacia la población femenina.

En la evaluación del grado de asociación de la prevalencia de síndrome metabólico con los niveles séricos de ácido úrico, tiene el inconveniente de que el primero de los parámetros es una variable dicotómica y el segundo es una variable continua. En consecuencia, para la asociación de dichas variables, se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

- T de student para comparación de medias
- Coeficiente de correlación biseral puntual
- Prueba de jí-cuadrado

Al utilizar la prueba de T de student, se pudo demostrar la existencia de diferencia significativa de las medias de ácido úrico sérico entre la población con SM y la población sin SM. Los resultados demuestran que ésta diferencia se presenta en ambos sexos, siendo ligeramente mayor en la población femenina. Aunque éste análisis nos puede demostrar la existencia o no de diferencias significativas, no es una prueba que pueda definir claramente el grado de asociación entre dos parámetros (variables), pues solo compara dos puntos específicos de una variable (media) entre cada población. En ese sentido no nos ayuda para poder inferir si el aumento de los niveles de ácido úrico está asociado con una mayor prevalencia de síndrome metabólico.

La prueba de correlación Biseral Puntual (r_{bp}) es una medida de relación lineal entre dos variables, de las cuales una es de tipo dicotómico, mientras que la segunda se expresa a nivel de escala de intervalo/razón. Ésta prueba, utilizada en algunos estudios de tipo correlacional (79), es una prueba similar a la

correlación de Pearson, en donde la correlación perfecta es el valor 1 y la ausencia de correlación es el valor 0. En ese sentido, los valores del r_{bp} para las poblaciones estudiadas nos indican que el nivel de asociación entre estos parámetros es muy bajo, lo cual no permite reforzar las conclusiones obtenidas por el análisis de la prueba de T de student.

Si bien el test de correlación biseral puntual es la prueba estadística específica para evaluar el grado de asociación entre variables continuas y variables dicotómicas, la metodología mas utilizada es clasificar la variable continua en dicotómica y aplicar la prueba estadística de jí-cuadrado. Es así que los resultados obtenidos de ácido úrico sérico, fueron clasificados en terciles para ser evaluados y en dicho análisis se observó que solo existe correlación de variables en la población femenina, mas no en las poblaciones masculina ni en la población total. Aunque los resultados obtenidos del análisis estadístico de jí-cuadrado no son los mismos a los obtenidos en las pruebas estadísticas anteriores, si existe similitud al observar que, en los tres casos, el mayor grado de asociación se da en la población femenina respecto a la población masculina.

Debido a que la población estudiada tuvo una variabilidad de edades muy alta (desde 19 años hasta 90 años de edad), se realizaron evaluaciones de correlación entre los niveles de ácido úrico y prevalencia de síndrome metabólico en grupos de edades definidas (\leq a 40 años, de 41 a 54 años y \geq a 55 años), basadas en estudios epidemiológicos anteriores. En ésta evaluación realizada por la prueba de chi-cuadrado, no se encontró correlación alguna a pesar de que si se demostró la existencia de correlación entre edad y síndrome metabólico (con chi-cuadrado de 14.736 y $p: 0.00063 > 0.05$). Al evaluar estos resultados, se observó que la razón de la falta de correlación se debió a que estadísticamente no existe correlación entre la edad y los niveles de ácido úrico sérico en la población estudiada.

VI. CONCLUSIONES

Del estudio de prevalencia de síndrome metabólico y de la evaluación de la asociación con niveles séricos de ácido úrico, se llegó a las siguientes conclusiones.

1. En el estudio realizado se observó una alta prevalencia de Síndrome Metabólico, tanto en la población total (40.82 %) como en las poblaciones masculina (36.17 %) y femenina (45.10 %), no evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos últimas.
2. En la población estudiada, la obesidad fue el factor de riesgo con mayor prevalencia mientras que la presión arterial elevada fue el factor de riesgo de menor prevalencia.
3. El colesterol HDL disminuido fue el único factor de riesgo evaluado que presentó diferencias significativas de prevalencias entre las poblaciones masculina y femenina.
4. Los estudios que impliquen la evaluación de niveles de ácido úrico sérico en seres humanos, deben realizarse en poblaciones diferenciadas por sexo, debido a que estas poblaciones mantienen niveles estadísticamente diferentes.
5. Los pacientes con Síndrome metabólico presentan un nivel promedio de ácido úrico sérico estadísticamente mayor que los pacientes sin diagnóstico de Síndrome Metabólico, tanto en la población total como en las poblaciones diferenciadas por sexo.
6. Se encontró que sólo existe correlación entre los niveles séricos de ácido úrico y síndrome metabólico para la población femenina, mas no en la población total ni en la población masculina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Heart Association. Heart and stroke facts. AHA Statistical Suppl 1995.
2. Eikelboom J, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
4. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D. 27th Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:978-990.
5. <http://www.who.int/whr/2004/annex/es/index.html>
6. Woolsey TD, Moriyama IM. Statistical studies of heart diseases. II. Important factors in heart disease mortality trends. *Public Health Rep* 1948;63:1247-1273.
7. DHHS (U.S. Department of Health and Human Services). 1987. Monthly Vital Statistics Report, Vol. 36: The Advance Report of Final Mortality Statistics, 1985. DHHS Publ. No. (PHS) 87-1120. National Center for Health Statistics, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Hyattsville, Md. 48 pp.
8. Ignatowski, A. Über die Wirkung des tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen. *Virchows Arch. Pathol* 1909;198:248-270.
9. Anitschkow N. A history of experimentation on arterial atherosclerosis in animals. Pp. 21-44 in H.T. Blumenthal, ed. *Cowdry's Arteriosclerosis: a Survey of the Problem*, 2nd ed. C.C. Thomas, Springfield, Ill 1967
10. Deaths: Leading Causes for 2002. NVSR Volume 53, Number 17. 90 pp. (PHS) 2005-1120
11. <http://www.ine.es/>
12. Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk (1989) Commission on Life Sciences (CLS)
13. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2003;23(11):1463-74

14. Hess D, Demchuk A, Brass L, Yatsu F. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A promising approach to stroke prevention. *Neurology*. 2000;54:790-796
15. Contreras F, Blanco M. Fisiopatología. 1ra ed. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 1997
16. Gaidop E, Carpino G, Grassi M, Musca A. Morphological aspects of atherosclerosis lesion: past and present. *Clin Ter* 2006;157(2):135-42.
17. Ortega L, Fernandez J, Durán G. Enfermedad coronaria aguda: consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales. *Resumed* 2001;14(4):162-75.
18. Ustrell-Roig X., Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):753-69.
19. Lima J, Fonollosa V, Vilardell M. Aterogénesis. Factores de riesgo cardiovascular en el anciano. *Rev Mult Gerontol*. 2003; 13(3):166-180.
20. Fernández-Britto J. La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Bioméd*, Mayo-Ago. 1998, vol.17, no.2, p.112-127. ISSN 0864-0300.
21. Kannel W, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, and Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
22. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey-Calero J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y “emergentes”: implicaciones para la investigación y la prevención. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 13(supl1): 15-22.
23. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemia stroke: The Willis lecture. *Stroke* 1997; 28: 1839-1843.
24. Hopkins PN, Williams RR. Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 1986; 4: 3-31.
25. Pearson TA, Fuster V. Executive summary. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996; 27: 961-963.
26. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.

27. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1281-1292.
28. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman III WP, Herderick EE, Cornhill JF and for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults: Implications for Prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727-735.
29. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
30. Gertler MM, Driskell MM, Bland EF, Garn SM, Learman J, Levine SA, et al. Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1951; 146 (14): 1291-1295.
31. Freedman DS, Williamson F., Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol.* 1995; 141:637-644
32. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G., Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Arch Int Med* 2004; 164: 1546-1551.
33. Staessen J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European working party on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl 3A): 3A-54S.
34. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med Scand Suppl.* 1982;668:49-59.
35. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes JD, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:11-18.

36. Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med.* 1973;132:401–410.
37. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-706.
38. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2; 31-33.
39. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML y colaboradores. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation* 111(7):932-939 Feb 2005
40. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 Jan 18;409(6818):292-3.
41. Baker AR, da Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006; 5:1.
42. Jean-Pierre DI, Lemieva, DP. Treatment of obesity: need to focus on high intrabdominal obese patients. *BMJ* 2001; 322:717.
43. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000;13(pt 2):3S–10S.
44. Rudnichi A, Safar M, Asmar R, Guize L, Benetos A. Prevalence of cardiovascular risk factors in a French population. *J Hypertens.* 1998;16:S85–S90.
45. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
46. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff phgymomanometry. American Society of Hypertension. *Am J Hypertens.* 1992;5:207-9.
47. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet.* 1879;1:399–401.

48. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923;44:105-157.
49. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham study. J Occup Med 1967, 9(12):611-619.
50. Hayden MR. Global risk reduction of reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy. Medical Hypotheses and Research 2004, 1(2-3):171-185.
51. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. Am J Hypertens 1996; 9:746-52.
52. Haig A. On uric acid and arterial tension. BMJ. 1889; 1: 288-291.
53. Williams JL. The total nonprotein nitrogen constituents of the blood in arterial hypertension. Arch Intern Med. 1921; 27: 748-754.
54. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive subjects. Brit Heart J. 1975; 37: 1210-1215.
55. Wallace SL. Gout and hypertension. Arthritis Rheum. 1975; 18: S721-723.
56. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Engl J Med 1966, 275(9):457-464.
57. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. Nutrition & Metabolism 2004; 1:10
58. Ogura T, Matsuura K, Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, Otsuka F, et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. Metabolism 2004, 53(4):448-453.
59. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatoryi V, Tosi F, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution, The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20:975-980.
60. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik . Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. Jpn Heart J 2003; 44(4):527-536.

61. Lin J, Chiou W, Chang H, Liu F, Weng H. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. *Metabolism*, Volume 56, Issue 6, Pages 751-756
62. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc.* 2001;285:2486 –2497.
63. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005;25:1038-1044.
64. Frankel H. Determination of Body Mass Index. *JAMA*, Vol. 255, Issue 10, 1292 March 14, 1986
65. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
66. Gavilan V, Goitia J, Irala G, Luzuriaga M, Rodriguez S, Costa J, et. al. Valoración del índice cintura-cadera y su correlación con el riesgo cardiovascular en un hospital de la ciudad de Corrientes. Servicio de Cardiología Hospital “J. de San Martín”.
67. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
68. Wittchen et al. International Day for the Evaluation of Abdominal obesity: rationale and design of a primary care study on the prevalence of abdominal obesity and associated factors in 63 countries. *Eur Heart J Suppl* 2006;8:B26-B33.
69. Rodríguez L. Prevalencia de principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en Chepén-La Libertad. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2000; 13:24-29.
70. Soto V, Vergara V, Neciosup E. Prevalencia y Factores de Riesgo de Síndrome Metabólico en Población adulta del Departamento de Lambayeque, Perú - 2004. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*, vol. 22, n. 4, Lima oct./dic. 2005 p. 254-261.
71. Seclén S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho JC, Carrasco A, et al. Prevalencia de obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial e hipercolesterolemia como

- factores de riesgo coronario y cerebrovascular en la población adulta de la Costa, Sierra y Selva del Perú. *Acta Médica Peruana* 1999; 17: 8-12.
72. Alayón AN, Sedán CA. Prevalencia de desórdenes del metabolismo de los glúcidos y perfil del diabético en Cartagena de Indias (Colombia), 2005. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2006; 22 (1): 20-28.
 73. Regulo C. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. *Acta méd. peruana*, mayo/agos. 2006, vol.23, no.2, p.69-75.
 74. Fang J, Alderman M. Serum Uric Acid and Cardiovascular mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA*. 2000;283(18):2404-2410.
 75. Culleton B, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. 6 July 1999 · *Annals of Internal Medicine* · Volume 131 · Number 1.
 76. Villarán R, Quiroz J, Adrianzen E, Perez L, Saldias J, Mendoz J, et al.. Niveles de ácido úrico en la altura y a nivel del Mar. *Rev Med Hered* 2000; 11:7-14.
 77. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002 Jan 16;287(3):356-9
 78. Pajuelo J, Sánchez J. El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *An Fac Med Lima* 2007; 68(1)
 79. Quiroz R. El empleo de módulos autoinstructivos en la enseñanza-aprendizaje de la asignatura de Legislación y Deontología Bibliotecológica [Tesis Doctoral]. Lima: Programa Cybertesis Perú, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001